

# **ERNÆRING AV PREMATURE MED FØDSELSVEKT UNDER 1500G**



**MERETHE HOMME OG CÉLINE BOGSRUD**

**Kull V05, Det medisinske fakultet, Universitet i Oslo**

**Veileder: OLA DIDRIK SAUGSTAD**

**Pediatriisk forskningsinstitutt**

## **FORORD**

Bakgrunnen for at vi valgte dette temaet for oppgaven, var at vi ønsket å fordype oss i et tema innen nyfødtnedisinen. Det er skrevet mye om etiske utfordringer i forhold til behandlingen av premature, og vi ønsket å se på noe som ikke så mange har skrevet om tidligere. Ernæring av premature har de siste årene gjennomgått mange endringer, og dette er et felt det stadig forskes på og som hele tiden oppdateres. Dette var et spennende tema som vi ønsket å lære mer om.

Vi startet allerede høsten 2007 med å formulere problemstilling og gjøre de første litteratursøkene, og har jobbet periodevis med oppgaven frem til nå. Vi ser i ettertid at vi med fordel kunne konsentrert arbeidet til en kortere periode, da det stadig har kommet ny forskning som vi har måtte oppdatere oss på. Det har imidlertid også vært spennende å følge utviklingen innen feltet over en litt lengre tidsperiode, og vi har lært svært mye i løpet av denne tiden.

En takk til Overlege Morten Grønn og Seksjonsoverlege Arild Rønnestad for hjelp med litteratur og prosedyreoversikt. Og en stor takk til Ola Didrik Saugstad som har tatt seg tid til å være vår veileder samt kom med ideen om tema.

Oslo 4. mars 2010

Céline Bogsrud og Merethe Homme

## INNHALDSFORTEGNELSE

Abstrakt.....	1
Forord.....	2
Innledning.....	4
Metode.....	4
Resultat.....	5
▪ Næringsbehov, metabolisme og vekst hos premature.	
▪ Morsmelk, donormelk eller morsmelkserstatning?	
▪ Ulike strategier.	
▪ Karbohydrater.	
▪ Proteiner og aminosyrer.	
▪ Lipider og fettsyrer.	
▪ Væske og elektrolytter.	
▪ Vitaminer og mineraler.	
Diskusjon.....	34
Litteratur.....	36

## INNLEDNING

I 2008 ble det født 61 325 barn i Norge. Av disse veide 236 barn under 499g, 252 barn veide mellom 500-999g og 323 barn veide mellom 1000 og 1499g. Totalt utgjorde barn med en fødselsvekt under 1500g 811 barn, noe som svarer til 1,3 % av alle fødte barn<sup>1</sup>.

Stadig flere av disse barna overlever pga avansert behandling på nyfødtavdelingene, sammenliknet med tidligere.<sup>2</sup> Det er stadig fremskritt innen ulike deler av behandlingen, og de senere år har det også blitt økt fokus på ernæring.

Det finnes ingen offisielle retningslinjer for ernæring av premature nyfødte med veldig lav fødselsvekt i Norge. Vi ønsket å se nærmere på litteraturen som foreligger innen dette temaet, og å sammenlikne det vi fant med prosedyrene på Rikshospitalets nyfødtavdeling.

Vi fokuserte på premature nyfødte med fødselsvekt under 1500 g, og så på anbefalinger innen parenteral- og enteral ernæring. I teksten bruker vi definisjonene "Veldig Lav FødselsVekt" (VLFV) nyfødte om nyfødte med fødselsvekt under 1500 g eller gestasjonsalder under 32 uker, og "Ekstremt Lav FødselsVekt" (ELFV) nyfødte om premature med fødselsvekt under 1000 g.

## METODE

Oppgaven er en litteraturstudie der vi har prøvd å få oversikt over den litteraturen som finnes om ernæring av VLFV nyfødte. Oppgaven er basert på originalartikler med resultater fra randomiserte kontrollerte studier funnet ved søk i PubMed, og metaanalyser og systematiske oversikter fra Cochrane database of systematic reviews.

Teamet vi har skrevet om er svært bredt, og vi har derfor brukt en rekke søkeord. Søkeord har blant annet vært "premature", "preterm", "very low birthweight infant", "VLBW", "extremely low birth weight", "nutritional requirements", "nutrition", "infant", samt kombinasjoner av søkeord innen hvert enkelt tema. Vi har også brukt MESH termer, f.eks "Infant, Premature", "Infant Nutrition physiology", "Nutritional Requirements" for å finne frem til interessante artikler som passet vårt tema.

Vi har valgt å bruke artikler som er skrevet på norsk, engelsk eller fransk.

## NÆRINGSBEHOV, METABOLISME OG VEKST HOS PREMATURE

Ifølge American Academy of Pediatrics' vedtak i 1985, skal standardmålet for ernæringen av premature være å etterligne normal intrauterin vekst<sup>3</sup>.

Den normale ernæringen av fosteret intrauterint kan gi nyttig veiledning i forhold til hvordan man skal ernære premature postnatalt.

Fosterets metabolisme er lav intrauterint pga. lav aktivitet. Intrauterint trenger fosteret ca. 95 kcal/kg/døgn. Hovedsakelig er det glukose som er energikilden. Fosteret mottar glukose fra mor via fasilitert diffusjon i placenta, da det normalt ikke produserer glukose selv i tidlig gestasjonsalder. Føtal glukoneogenese kan forekomme i senere gestasjonsalder hvis den maternale glukosetilførselen avtar. Fosterets energilager øker i takt med økende gestasjonsalder.

Intrauterint er fosterets proteinsyntese spesielt høy i andre og tredje trimester, i tillegg til at nedbrytningen av proteiner er høy pga. fosterets høye proteinomsetning. Aminosyrer overføres til fosteret via placenta ved direkte overføring, samt etter syntese i placenta<sup>4</sup>. Fosteret tar opp større mengder aminosyrer enn det som kreves for vekst, overskuddet blir oksidert og bidrar til energiproduksjon<sup>7</sup>. Plasmanivået av aminosyrer er høyest i tredje trimester, og faller rett før termin.

Fettsyrer tilføres også via placenta, i tillegg til lipoprotein lipase som ser ut til å være viktig i forhold til surfaktantsyntese og modning av lungene. Nedbrytning av fettsyrer er en viktig energikilde postnatalt, og like etter fødsel kan man se høy konsentrasjon av frie fettsyrer og glyserol<sup>4</sup>. Energimetabolismen er vanligvis ikke avhengig av fett tidlig i tredje trimester, men øker gradvis mot termin<sup>5</sup>.

Fosterets vekstrate intrauterint er estimert til å være omkring 16-17 g/kg/dag mellom uke 27 og 34<sup>16</sup>.

I Norge finnes det ingen offisielle anbefalinger for ernæring av premature, i praksis baserer man seg på Europeiske og Amerikanske anbefalinger<sup>3,6</sup>.

VLFV nyfødte har et høyt næringsbehov, fordi de går glipp av den viktige energitilførselen via placenta som tilføres sent i svangerskapet, i tillegg til at de har svært begrensede energireserver. For å oppnå vekttoppgang tilsvarende fosterets, har man estimert næringsbehovet for premature ved å beregne næringsbehovet ut fra forbruk/tap og akkumulering<sup>19</sup>.

Studier<sup>18</sup> har vist at fosterets vekst er som følgende:

Vekt (g)	500-700	700-900	900-1200	1200-1500	1500-1800	1800-2200
Vekstrate (g/kg/døgn)	21	20	19	18	16	14

På bakgrunn av proteintap og akkumulering, er det parenterale proteinbehovet for premature estimert til å være<sup>19</sup>:

Vekt (g)	500-1200	1200-1500	1500-1800	1800-2200
<b>Parenteralt proteinbehov (g/kg/døgn)</b>	3,5	3,4	3,2	3,0
<b>Enteralt proteinbehov (g/kg/døgn)</b>	4,0	3,9	3,6	3,4

Man skiller mellom parenteralt behov og enteralt behov. Parenteralt behov beskriver summen av tap og akkumulering. Enteralt behov beskriver summen av tap og akkumulering, man antar en 88 % absorpsjon av proteiner som blir gitt enteralt.

Energibehovet er estimert ut fra energiforbruk og akkumulering, og er som følgende:

Vekt(g)	500-700	700-900	900-1200	1200-1500	1500-1800	1800-2200
<b>Parenteralt (g/kg/døgn)</b>	89	92	101	108	109	111
<b>Enteralt (g/kg/døgn)</b>	105	108	119	127	128	131

Parenteralt behov beskriver summen av energiforbruk og akkumulering. Enteralt behov beskriver summen av energiforbruk og akkumulering, man antar en 85 % absorpsjon av energien som blir tilført enteralt<sup>19</sup>.

Protein/energi-ratioen er estimert til å være følgende<sup>19</sup>:

Vekt (g)	500-700	700-900	900-1200	1200-1500	1500-1800	1800-2200
<b>Parenteral protein/energi-ratio (g/100kcal)</b>	3,9	4,1	3,5	3,1	2,9	2,7
<b>Enteral protein/energi-ratio (g/100kcal)</b>	3,8	3,7	3,4	3,1	2,8	2,6

De fleste ELFV nyfødte har behov for total parenteral ernæring (TPN) den første tiden, fordi organsystemer som gastrointestinal (GI)-trakten og lungene er umodne. Det er flere risikofaktorer ved TPN, bl.a. risiko for infeksjon, atrofi av GI-mukosa og cholestatisk gulsott.<sup>15</sup> TPN med proteiner, fett og karbohydrater startes fra første levedøgn, i tillegg til væsketilførsel. Også minimal enteral ernæring igangsettes fra første levedøgn, og man gir da små mengder (<1 ml/kg/t) av morsmelk/bankmelk via sonde for å stimulere utviklingen av GI-trakten, og hindre tarmatrofi. Mengden økes i løpet av de to første døgn, så lenge man ikke

mistenker nekrotiserende enterokolitt (NEC)<sup>17</sup>. Minimal enteral ernæring er i tillegg til å stimulere GI-trakten, hindre tarmatrofi og gi bedre toleranse for enteral næring, vist å gi økt energiinntak, større vektøkning, færre infeksjoner og tidligere utskriving fra sykehus<sup>23,24</sup>. Målet er en rask, men trygg, etablering av full enteral ernæring.

VLFV nyfødte får ofte energi- og proteinmangel de første ukene etter fødsel, til tross for tilførsel av anbefalte mengder næringsstoffer<sup>20</sup>, med vekstretardasjon som konsekvens. Det typiske vekstmønsteret like etter fødsel, er et initialt vekttap like etter fødsel, etterfulgt av en vektøkning som ligner intrauterin vekst fra andre leveuke. Det tar ofte mellom 8 til 24 dager før de oppnår fødselsvekten, og antallet dager før oppnådd fødselsvekt øker med synkende fødselsvekt<sup>21</sup>. Ofte ligger VLFV nyfødte, under 10- percentilen ved utskriving fra sykehus, og vekstretardasjonen er vist å kunne vedvare helt til skolealder<sup>22</sup>. Vekstretardasjon hos premature kan føre til endret kognitiv funksjon og utvikling<sup>8</sup>. En norsk studie viste at ved å tilsette omega-3-fettsyre og omega-6-fettsyre i morsmelk, fikk man en forbedring av den kognitive utviklingen hos premature<sup>14</sup>. Det er i tillegg vist at premature som fikk morsmelk i stedet for morsmelkerstatning i nyfødtperioden, hadde høyere IQ i 8 års alder<sup>9</sup>, samt at morsmelk hadde innvirkning på blodtrykket ved 13-16 års alder<sup>10</sup>. Barker og medarbeidere viste at lav fødselsvekt kan gi økt risiko for kronisk sykdom som diabetes type 2 og hjertekarsykdommer senere i livet<sup>11,12</sup>.

Innhentingsvekst ("Catch-Up Growth") sees ofte hos VLFV nyfødte. Etter vekstretardasjonen sees ofte en akselerert vekst, og det er denne som betegnes innhentingsvekst. Hvis vekstretardasjonen har vært svært stor eller vart over lengre tid, er det ikke alltid man kan oppnå innhentingsvekst, eller den blir ufullstendig. En forutsetning for innhentingsvekst er tilførsel av økt mengde næringsstoffer, med økt mengde proteiner i forhold til energi. Det er vist at innhentingsvekst er positivt for den kognitive utviklingen<sup>19</sup>. Imidlertid viser nyere studier at en for rask vektoppgang kan gi økt risiko for hjerte- og karsykdommer senere i livet<sup>13</sup>. Til tross for de mulige negative konsekvensene vektlegges i dag kognitiv utvikling høyest, og innhentingsvekst er noe man ønsker å oppnå.

I tillegg til utilstrekkelig tilførsel av næring, er det også vist at oksygenmangel fører til vekstretardasjon. Hos fosteret vil oksygenmangel føre til nedsatt proteinsyntese og nedbrytning av proteiner, hvorav proteinsyntesen blir mest påvirket, slik at proteinbalansen går i minus<sup>25</sup>. Ulike studier indikerer at ulike former for oksygentoksisitet kan unngås ved å holde SaO<sub>2</sub> mellom 85-90 %<sup>26</sup>. Men det er fortsatt usikkert hvorvidt oksygennivået kan påvirke metabolismen i en slik grad at også proteinsyntesen og dermed veksten blir påvirket<sup>5</sup>.

Det er ingen tvil om at det er en stor utfordring å skulle optimalisere ernæringen til premature, og det er mange hensyn som må tas.

## MORSMELK, DONORMELK ELLER MORSMELKSERSTATNING?

Brystmelk fra barnets mor (heretter kalt morsmelk) er i dag den foretrukne enterale ernæringen for premature og barn født til termin. Brystmelk har en rekke fordeler sammenlignet med morsmelkserstatning. Brystmelk ansees som infeksjonsbeskyttende, blant annet pga dens innhold av Bifidus faktor, Lactoferrin og IgA<sup>33</sup>. Brystmelk inneholder også vekstfaktorer og enzymer<sup>35</sup>, som sammen med de immunoprotektive faktorene er viktige for den umodne tarmens mukosa. Faktorene kan være med på å hindre alvorlige infeksjoner og nekrotiserende enterokolitt. Er melken fra barnets mor, har melken i tillegg et næringsinnhold og andre stoffer tilpasset barnets alder og behov<sup>34</sup>. Melken inneholder for eksempel lipase, og dette er viktig fordi barnet har lav lipaseaktivitet i tynntarmen de første ukene<sup>31</sup>.

Dessverre er det ofte slik at tilstrekkelige mengder av mors melk ikke er tilgjengelig, og man må da supplere eller fullernære barnet med bankmelk eller morsmelkserstatning. Hva er da det beste alternativet?

Bankmelk fås i dag stort sett fra kvinner som har født til termin. Det er 13 melkebanker i Norge i dag<sup>32</sup>. Melkebankene ønsker at donorkvinnene skal begynne å donere melk før deres egne barn er under 2-3 mnd<sup>32</sup>. Likevel blir det slik at donorkvinnenes barn er eldre enn de premature barna som skal ha melken. Alderen til donorkvinnens barn har mye å si for sammensetningen av melken, da både volumet og næringsinnholdet i melken endres ettersom barnet vokser og behovet endres. Fordi eldre barn trenger et større volum for å mettes, har bankmelken derfor som regel lavere energiinnhold og annen sammensetning pr milliliter enn det morsmelk fra egen mor ville hatt rett etter fødsel. Ofte kan det bli et problem at bankmelken har relativt sett få kalorier pr milliliter, fordi det naturlig nok er en begrensning på hvor stort volum et prematurt barn kan få pr tidsenhet. I tillegg er det slik at bankmelkens innhold av protein, kalsium, fosfor og en rekke andre næringsstoffer ofte ikke er høyt nok til å møte et ekstremt prematurt barns behov<sup>27</sup>.

Det er viktig å monitorere det premature barnets inntak. Dette vanskeliggjøres av at det er stor variasjon på næringsinnholdet i bankmelk. Det er av stor betydning hvilken del av brysttømmingen melken stammer fra, både i protein-, laktose- og elektrolyttinnhold, samt fettinnhold og dermed kaloriinnhold<sup>26</sup>. Det er også av betydning hvilken del av døgnet melken stammer fra, og hvor gammelt barnet til donorkvinnen er. Morsmelkens innhold påvirkes også til en viss grad av morens kosthold<sup>31</sup>. Denne store variasjonen i næringsinnholdet i melken gjør at det er vanskelig å estimere kaloriinnhold og fordelingen av næringsstoffene når man gir bankmelk.

Det har den siste tiden vært oppmerksomhet på den økende forekomst av miljøgifter i morsmelken. Foreløpig har man vurdert det slik at morsmelkens positive egenskaper oppveier for de negative helseeffektene miljøgiftene kan ha. Det er likevel anbefalt at morsmelkens innhold av miljøgifter overvåkes i befolkningen.<sup>135</sup> Vi har valgt å ikke fordype oss i dette temaet.

Det finnes to hovedtyper morsmelkserstatning. *Terminmorsmelkserstatning*, beregnet på barn født til termin, og *preterminmorsmelkserstatning* som forsøker å matche intrauterin tilførsel.



*Termin*morsmelkserstatning inneholder som regel mellom 67 og 70 kcal pr 100ml, mens *pretermin*morsmelkserstatning er energiberiket og inneholder rundt 80 kcal pr 100ml i tillegg til varierende protein- og mineraltilskudd<sup>28</sup>. Til sammenligning inneholder morsmelk i gjennomsnitt mellom 65 og 70kcal pr 100ml<sup>30</sup>.

Vi har mange valgmuligheter når vi skal velge hvilken ernæring de premature barna skal få. For å finne det beste ernæringsalternativet, må vi sammenligne *termin*morsmelkserstatning, *pretermin*morsmelkserstatning, bankmelk, morsmelk med supplerende morsmelkserstatning, morsmelk med bankmelkssupplering, og beriket bankmelk, som er de vanligste alternativene.

Ved sammenligning av bankmelk og *termin*morsmelkserstatning viser metaanalyser av dataene utført i en Cochrane artikkel<sup>28</sup> at gruppen ernært med morsmelkserstatning oppnår fødselsvekt raskere enn gruppen ernært med bankmelk. Resultatene er statistisk signifikante. Det var en del artikler som måtte utelates i denne metaanalysen pga manglende data.

Metaanalysene av dataene som sammenligner vekstratene, lengdeveksten målt som hode-hæl lengde og occipitalfrontal hodeomkrets hos premature viser også statistiske signifikante funn, der de premature ernært med morsmelkserstatning hadde høyere vektøkning, bedre lengdevekt og økt occipitalfrontal omkrets.<sup>28</sup> I følge Cochrane artikkelen er det ingen statistisk signifikant forskjell mellom de to gruppene ved 9 måneders, 18 måneders og 7,5-8 års kontroller, verken i enkeltstudier eller i metaanalyser.

Metaanalyser av data<sup>28</sup> fant ingen statistiske signifikante forskjeller mellom de to gruppene når det gjelder nevroutvikling eller dødelighet, men det var statistisk signifikant høyere forekomst av NEC hos barna som fikk morsmelkserstatning.

Også Lucas og Cole<sup>29</sup> fant økt forekomst av NEC hos premature som fikk *termin*morsmelkserstatning sammenlignet med premature som fikk human melk. De fant at det var 6 ganger så sannsynlig at premature ernært på morsmelkserstatning får NEC enn premature under 1850g ernært på human melk.

Det er ønskelig å skille mellom *pretermin*morsmelkserstatning og *termin*morsmelkserstatning i sammenligningene. Vi har dessverre ikke funnet slike studier. Men når man sammenlignet premature som fikk *pretermin*morsmelkserstatning som tillegg til morsmelk, med premature som fikk bankmelk i tillegg til morsmelk, viste metaanalyser av dataene<sup>28</sup> at det ikke er noen statistisk signifikant forskjell på hvor fort de gjenoppnådde fødselsvekten, økning i occipitalfrontal hodeomkrets, lengdeveksten, mortalitet eller forekomst av NEC. Derimot er det en statistisk signifikant forskjell med tanke på vektøkning, der barna som fikk morsmelkserstatning som tillegg gikk fortare opp i vekt enn de som fikk bankmelk som tillegg.

VLFV nyfødte oppnår altså raskere fødselsvekten sin ved ernæring med human melk. Ellers er det funn som tyder på VLFV nyfødte profiterer bedre på bruk av morsmelkserstatning med tanke på vektøkning, og vekst. Det er dessverre økt forekomst av NEC ved ernæring med morsmelkserstatning. Dette må tas hensyn til i valget av foretrukne enterale ernæring.

Det er ingen nasjonale retningslinjer i Norge i dag på hvorvidt de premature barna skal ernæres med morsmelkserstatning eller med bankmelk når barnets mor ikke har tilstrekkelig med melk. På Rikshospitalet har i dag som mål å etterligne intrauterin vekst. Ernæringen er individuelt tilpasset. De premature får der morsmelk/bankmelk fra første levedøgn, og mengden de får økes så lenge barnet ikke viser tegn til NEC. Berikning av melken startes når barnet tolererer 120ml/kg/d, tidligst i dag 7. Berikning skjer med Nutripren®. Nutripren® inneholder i tillegg til maltodextrin mineraler (kalsium, magnesium, natrium, zink, kobber, mangan og jod), og vitaminer (C, E, niacin, A, D, pantotensyre, K, B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>1</sub>, folsyre og biotin). Nutripren® øker kaloriinnholdet med 16kcal pr 100ml beriket brystmelk.

## ULIKE STRATEGIER

Det er stor variasjon når det gjelder praksis for ernæring av VLFV og ELFV nyfødte ved de ulike nyfødtavdelinger verden over. Ved ulike sentre varierer alle aspekter av ernæringspraksis, både like etter fødsel, frem til utskrivelse, og også etter utskrivelse. Ved enkelte avdelinger er det til og med variasjon innad i avdelingen, avhengig av hvilke leger som initierer ernæringsregimene.

Det er generelt akseptert at standardmål for ernæringen av premature skal være å etterligne normal intrauterin vekst, j.fr. American Academy of Pediatrics' vedtak av 1985.<sup>3</sup>

Dessverre ser man svært ofte vekstretardasjon hos VLFV og ELFV nyfødte, som følge av underernæring, spesielt av proteiner, på kritiske stadium i utviklingen. Dette resulterer i langtidseffekter som utilstrekkelig lengdevekst og vekst av organer, samt redusert nevrologisk utvikling med påvirkning av kognitive evner og adferd. Ettersom flere VLFV og ELFV nyfødte tidlig ernæres med store mengder kalorier, risikerer man å få fett i organer som hjerte og lever i tillegg til generell overvekt, som kan gi insulinresistens, glukoseintoleranse og diabetes.<sup>36</sup>

Man har sett en utvikling av ulike leire med ulike tilnærmingemetoder i løpet av de siste årene, spesielt siste tiår. Flere velger å føre mer aggressive ernæringsregimer, mens noen er mer konservative. Geografisk ser man at flere sentre i USA velger mer aggressive ernæringsregimer, kontra noen europeiske mer konservative sentre, som for eksempel noen britiske.

Med aggressiv praksis menes praksis som strekker seg mot de øvre grenser i forhold til tidligere etablert praksis for ernæringstilførsel, eller praksis som beveger seg i ustudert terreng.<sup>37</sup>

Det er imidlertid i større grad enighet omkring viktigheten av å starte parenteral ernæring første levedøgn, igangsetting av minimal enteral ernæring med morsmelk i løpet av første levedøgn, og gradvis prøve å oppnå full enteral ernæring så tidlig som mulig.<sup>38</sup>

Studier har vist at den største forskjellen i vekst hos VLFV nyfødte skyldes variasjon i ernæringspraksis, og da spesielt variasjon i forhold til total kaloritilførsel og proteintilførsel.<sup>39</sup>

I Norge ligger man på mange områder langt fremme i behandlingen av premature nyfødte, spesielt gjelder dette i forhold til bruk av morsmelk og bankmelk. I forhold til ernæringsstrategi, har man ved Rikshospitalet lagt seg på en relativ aggressiv linje.<sup>30,43</sup>

Tidligere har den største bekymringen i forhold til tidlig og aggressiv ernæring av VLFV og ELFV nyfødte, vært redselen for utvikling av NEC. Studier tyder imidlertid på at minimal enteral ernæring, som del av en tidlig og mer aggressiv ernæringsstrategi, ikke gir økt insidens av NEC. Men det er behov for mer forskning på området før man kan si noe sikkert i forhold til denne problemstillingen.<sup>39</sup>

I tillegg ønsker man nå også i større grad å se på langtidseffekter av ulike ernæringsstrategier, og noen studier har fokusert på metabolske langtidseffekter, og risiko for utvikling av diabetes, og hjerte-karsykdom senere i livet.<sup>41,42</sup>

En helt ny studie av Blanco og medarbeidere viste at et høyt parenteralt proteintilskudd versus et lavere proteintilskudd, gav signifikant lavere mental skår ved 18 måneders alder hos de premature som hadde fått høydoseproteintilskudd.<sup>40</sup>

Kunnskapsgrunnlaget har lenge vært dominert av studier utført ved sentre hvor man har vært for en mer aggressiv tilnærming til ernæring av VLFV nyfødte, og utviklingen i praksis på ulike avdelinger i ulike land har i stor grad basert seg på dette. Kunnskap tilkommet i den senere tid, tyder på at det i stor grad er behov for forskning på langtidseffekter av de ulike strategiene som har etablert seg. Det er fortsatt mye vi ikke vet i forhold til hva som er beste strategi for å oppnå optimal vekst og utvikling hos VLFV nyfødte.

## KARBOHYDRATER

Hovedenergikilden i fosterlivet er glukose. Spesielt hjernen er avhengig av en uavbrutt glukosetilførsel. Fosteret mottar glukose fra mor ved fasilitert diffusjon via placenta, 4-6mg/kg/min. Sent i svangerskapet forekommer fetal glukoneogenese, spesielt ved redusert maternell tilførsel. Ved fødsel er blodglukosenivået 60-75 % av morens nivå, og det faller over de neste 1-2 timene til et stabilt nivå på 2,5-3,3 mmol/l hos friske fullbårne nyfødte.<sup>4</sup>

For å sikre tilstrekkelig energitilførsel og vekst frem til full enteral ernæring gis ofte VLFV nyfødte et parenteralt regime med glukosetilførsel betraktelig høyere enn den endogene produksjonsraten av glukose på 4-7 mg/kg/min. Det er per i dag anbefalt at glukoseinfusjonsraten hos parenteralt ernærte VLFV/ ELFV nyfødte, økes gradvis fra 6-10 mg/kg/min i løpet av den første leveuken.<sup>39</sup>

Hos disse nyfødte, sees ofte et høyere blodsukkernivå de første dager etter fødsel, sammenliknet med hos fullbårne friske nyfødte. Dette kan skyldes den høye glukosetilførselen, men også en redusert glukosetoleranse pga redusert mengde insulinavhengig vev (fett og muskler), og dermed redusert insulinsekresjon som respons på glukose.<sup>44</sup> Høyt blodsukker har vært assosiert med økt risiko for død, infeksjoner, synsforstyrrelser, og hjerneblødninger.

En systematisk oversikt fra Cochrane så på ulike intervensjoner utført for å hindre høyt blodsukker hos parenteralt ernærte VLFV nyfødte, og hvorvidt disse hadde innvirkning på komplikasjonene som høyt blodsukker medfører. Intervensjonene som ble evaluert var begrensning av glukoseinfusjonsraten og insulininfusjon. Man kunne ikke si noe om hvorvidt begrensning av glukoseinfusjonsraten hadde effekt, da studiene som ble analysert var for små. Insulininfusjon gav redusert antall VLFV nyfødte med høyt blodsukker, men det ble ingen forbedring i helseeffekter. Faktisk var insulininfusjon assosiert med økt risiko for død før 28 dagers alder.<sup>45</sup>

Ved behov for ekstra energi ved enteral ernæring med morsmelk, kan melken berikes med tillegg av karbohydrater. Det foreligger imidlertid ingen studier som evaluerer effekter av morsmelk beriket med karbohydrater alene. Man har ingen sikre holdepunkter for at karbohydratberiket morsmelk gir økt vekst hos VLFV nyfødte. Karbohydrattilsetninger kan imidlertid gi økt osmotisk belastning, diaré og ernæringsproblemer. Ytterligere forskning er nødvendig for å kunne gi anbefalinger i forhold til karbohydratberiking av morsmelk.<sup>46</sup>

Ved Rikshospitalet er ønsket karbohydrattilførsel 8,5-15 g/kg/d. Minimumstilførsel er 6 mg/kg/min eller 8,5 g/kg/d, som tilsvarer hjernens behov. Eventuelt høyt blodsukker reguleres med insulin. I tillegg berikes morsmelk med karbohydrater i form av laktose 7 g/100 ml.<sup>30</sup>

Helt ferske europeiske retningslinjer anbefaler å gi 6-18 g/kg/d karbohydrater i form av glukose, for å sikre et normalt blodsukker og optimal vekst.<sup>136</sup>

Tidlig parenteral glukosetilførsel er en veletablert praksis, og det er anbefalt med en glukosetilførsel på minimum 6 mg/kg/min for VLFV nyfødte. Det er imidlertid en stor utfordring at disse nyfødte ofte får høyt blodsukker, og dermed økt risiko for komplikasjoner som følge av dette. Det er usikkert hvilke intervensjoner som er best i forhold til å behandle høyt blodsukker, og hvorvidt ulike intervensjoner har positive helseeffekter. Det er nødvendig med flere studier som ser på dette.

I tillegg er det usikkert hvorvidt karbohydratberiking av morsmelk bør anbefales, da man ikke har sikre holdepunkter for at karbohydratberiket morsmelk gir økt vekst, men kan føre til diaré og ernæringsproblemer pga økt osmotisk belastning.

## PROTEINER OG AMINOSYRER

Den postnatale veksten hos premature, spesielt ELFV nyfødte, er fortsatt ikke tilfredsstillende sammenlignet med veksten intrauterint. Tidlig proteinmangel ser ut til å være en viktig årsak til utilfredsstillende vekst hos disse nyfødte, relatert til begrenset aminosyre-/proteintilførsel de første levedøgn. VLFV nyfødte som får glukose vil uten tilførsel av protein tape mellom 1,2-1,5 g protein/kg/d, proteintapet er inverst relatert til gestasjonsalder, med høyest tap ved lavest gestasjonsalder<sup>47</sup>.

Intrauterin vekstretardasjon er også assosiert med aminosyre- og proteinmangel. Først og fremst vil fett- og muskelvev affiseres, men etter hvert vil man også se retardasjon i lengdevekst og hodeomkrets, samt affeksjon av organsystemer som nyrer og pankreas. Affeksjonen av pankreas og insulinsekresjonen er vist å øke sjansene for glukoseintoleranse og diabetes senere i livet.

Placenta pumper aktivt store mengder aminosyrer til fosteret, via egne overføringsmekanismer. I tillegg produserer den en unik miks av aminosyrer i føtalt plasma, via egen metabolisme og interaktiv metabolisme med føtale organer, spesielt lever. Leucin er et eksempel på en aminosyre som ikke bare er essensiell for proteinsyntese og vekst, men som spesifikt regulerer insulin/IGF signaloverføring i celler som kontrollerer aminosyrers omdanning til protein og øker cellesyklus turnover som fører til cellereplikasjon, essensielle prosesser for vekst. Leucin er også en viktig energikilde da den raskt oksideres ved basalkonsentrasjoner, og enda mer ved glukosemangel. Leucin, lysin, arginin og andre aminosyrer er viktige for endokrin utvikling og vekst av pankreas. Mange andre unike aminosyrer overføres til fosteret og spiller viktige roller i utviklingen av fosterets metabolisme<sup>5</sup>. Taurin er en viktig aminosyre som spiller en viktig rolle i forhold til fettarbsorpsjon fra GI-trakten og sikrer en effektiv leverfunksjon. Trolig spiller taurin også en viktig rolle i forhold til å beskytte mot nerveskade, særlig i ører og øyne<sup>134</sup>.

Intrauterint er fosterets proteinsyntese spesielt høy i andre og tredje trimester, i tillegg til at nedbrytningen av proteiner er høy pga. fosterets høye proteinomsetning. Plasmanivået av aminosyrer er høyest i tredje trimester, og faller rett før termin. Det sees også et raskt fall i plasmanivået, i løpet av de første timene etter fødsel<sup>4</sup>.

Proteininntak og proteinoverskudd er direkte relatert, hvis det ikke foreligger katabolske tilstander som f. eks. stress, sepsis og hypoksi. 1,5 -2,0 g/kg/d er vist å være tilstrekkelig til å unngå katabolisme i de fleste premature, og dette bør være nedre grense for aminosyretilførselen til VLFV nyfødte. Ønsker man en intrauterin proteinakkumulering kreves et aminosyre-/proteininntak på 3-4 g /kg/d.

Trolig blir 10-50 % av aminosyrene som tas opp av fosteret oksidert og brukt som energikilde, relativt høye konsentrasjoner av urea intrauterint indikerer en høy oksidasjonsrate.

Glukose og fett virker proteinsparende ved aminosyretilførsel, men det er usikkert hva som er den optimale glukose/lipid-ratio for proteinakkumulering hos VLFV nyfødte. For å få en optimal energitilførsel er det trolig et regime av glukose og aminosyrer som er det beste, dette fordi man da vil unngå oksidasjon av essensielle fettsyrer som er viktige for utviklingen av bl.a. essensielle membraner i sentralnervesystemet<sup>5</sup>.

Ved Rikshospitalet startes tilførsel av 2,0 g/kg/d aminosyrer/protein første levetimer/levedøgn, som økes til 3,5 - 4,0 g/kg/d over 5-7 levedøgn. Man bruker Vaminolac og Pedamix. Vaminolac inneholder 5,8 g protein/100ml og Pedamix inneholder 1,9 g protein/100ml. Til sammenligning inneholder morsmelk 1,0 g protein/100 ml<sup>30</sup>.

Flere studier viser at ved å tidlig tilføre aminosyrer intravenøst til syke premature, kan proteinbalansen bedres og proteinakkumuleringen økes, selv ved lave kaloriinntak. Man har også vist at ved tidlig å tilføre aminosyrer fikk man økt vekst, bedre skår på mentale tester ved 18 måneders korrigert alder, ingen forskjell i mortalitet eller morbiditet, ingen forskjell i vekt, lengde og hodeomkrets, eller nevrologisk utvikling, sammenlignet med premature som fikk tilført aminosyrer på et senere stadium i nyfødtpperioden.

Spørsmål som har vært stilt er hvorvidt man får kortsiktige toksiske konsekvenser av slik tidlig tilførsel av aminosyrer, og i flere studier har man sett på blodgass med pH, base excess og mengde Natriumbikarbonat tilført. I alle studier har syrebasebalansen vist seg å være lik for premature som fikk aminosyrer og premature som ikke fikk aminosyrer, og også lik hos premature som fikk høydose aminosyrer i forhold til de som fikk lavere doser. Ammoniakknivået lå i normalområdet for premature som fikk aminosyrer, og tilnærmet likt nivået hos premature som bare fikk glukose. Ureakonsentrasjoner hos premature som fikk aminosyrer var tilnærmet like som hos premature som bare fikk glukose, og også like hos premature som mottok lav dose aminosyrer sammenlignet med de som fikk høy dose. Det ser ikke ut til å være noen sammenheng mellom ureakonsentrasjon og aminosyreinntak hos premature tidlig i nyfødtpperioden, ureakonsentrasjonen ser ut til å reflektere væskebalansen og ikke aminosyreinntaket<sup>47</sup>.

Thureen og medarbeidere målte aminosyrekonsentrasjoner hos premature som fikk tidlig intravenøs tilførsel av aminosyrer, for å se om det ble toksiske konsentrasjoner av spesifikke aminosyrer. Høyere intravenøs tilførsel av aminosyrer gav høyere aminosyrekonsentrasjoner, men selv ved tilførsel av 3 g/kg/d var konsentrasjonene av både essensielle- og ikke essensielle aminosyrer like eller lavere enn nivåer målt hos fostre intrauterint<sup>48</sup>.

Flere studier viser at den kortsiktige effekten av tidlig tilførsel av aminosyrer er trygg og effektiv, men det er imidlertid fortsatt usikkert hvilke langtidseffekter tidlig tilførsel av aminosyrer har i forhold til f. eks. vekst og nevrologisk utvikling hos VLFV nyfødte.

En helt ny studie av Blanco og medarbeidere viste at et høyt parenteralt proteintilskudd på 4,0 g/kg/d versus proteintilskudd opptil 3,5 g/kg/d gitt til ELFV nyfødte, gav signifikant lavere



mental skår ved 18 måneders alder hos de premature som hadde fått høydoseproteintilskudd. Forskjellen i mental skår var på 13 poeng mellom de to gruppene.<sup>2,40</sup>

Det er ingen tvil om at det er viktig med tidlig tilførsel av proteiner til VLFV nyfødte, men det er behov for flere studier for å finne optimal dosering, og en kartlegging av hvilke langtidseffekter tidlig proteintilførsel gir. Det er ut fra studien av Blanco og medarbeidere grunn til å tro at man bør vise forsiktighet i forhold til dosering av tidlige proteintilskudd, da selv små doseforskjeller i tilskudd gav store forskjeller i mental skår ved 18. måneders alder.

## LIPIDER OG FETTSYRER

I mors mage får fosteret tilførsel av fettsyrer på flere måter, inkludert transport over og syntese i placenta, og lipolyse av lipoproteiner, triglyserider eller fosfolipider fra enten mor eller fosteret selv. Triglyseridene hydrolyseres av lipoprotein lipase. Lipoprotein lipase stimuleres av insulin, og er viktig for surfaktantproduksjon og – modning. Når fosteret fødes, øker protein lipase aktiviteten, og dette skjer både hos premature og barn født til termin. Aktiviteten er mindre hos de premature, og avhenger av hvor premature de er. Hos et barn født til termin er fettsyrekatabolisme en svært viktig energikilde<sup>4</sup>. Fettsyreanabolismen er størst hos fosteret fra uke 32 av svangerskapet, og barn født før dette, har derfor svært begrensede endogene reserver<sup>49</sup>.

Fett er en viktig del av ernæringen av premature, noe av grunnen til dette er den høye energitettheten og tilførselen av essensielle fettsyrer. Fett er den mest energirike næringskilden vi har, ett gram fett inneholder 9 kcal (37 kJ)<sup>50</sup>. Til sammenligning inneholder karbohydrater 4 kcal pr gram, og protein 4 kcal pr gram<sup>51</sup>. Ved å bruke fett i ernæringen slipper man å bruke så mye glukose for å oppnå riktig kaloriinntak, noe som er assosiert med økt karbondioksidproduksjon<sup>52</sup>. Lipider er dessuten forstadium til en rekke signalmolekyler, hormoner og kofaktorer, og ved å gi lipidinfusjoner kan man også sikre tilførselen av fettløselige vitaminer. Uten tilførsel av fett, blir nivået av de essensielle fettsyrene for lavt i løpet av 5-7 dager<sup>53</sup>.

Tilførsel av parenterale lipider til ekstremt premature kan også ha visse ulemper. Blant fryktede komplikasjoner kan det nevnes sepsis, kronisk lungesykdom, økt dødelighet, økt pulmonalvaskulær motstand, trombocytopeni, økte frie radikaler og økte nivåer av fritt bilirubin. Hva er den optimale lipidtilførselen, og når skal lipidtilførselen startes?

Det er ingen felles retningslinjer for dette i Norge i dag. På Rikshospitalet startes tilskudd i løpet av første levedøgn, med en startdose på 0,5g/kg/døgn. Deretter økes mengden til 0,25-0,5g/kg/døgn til 3,0-4,0g/kg/døgn over de første 5-7 levedøgnene<sup>30</sup>. Nye europeiske retningslinjer fra 2010<sup>136</sup> anbefaler å gi tilskudd på 2,5-3,0g/kg/døgn fra første dag.

Barnets evne til å eliminere fett bør styre doseringen, og serumtriglyseridmålinger må utføres. Plasmalipid clearance er dårlig hos ELFV nyfødte. Man vet ikke hva den øvre grensen for triglyseridkonsentrasjonen bør være, men barn ernært på morsmelk, eller morsmelkserstatning har normalt triglyseridkonsentrasjoner mellom 100-200mg/dl<sup>52</sup>. Man har tidligere sett at konsentrasjonen av kolesterol, fosfolipider og VLDL har økt hos barn som har fått intravenøse lipider ved konsentrasjoner over 100 til 150mg/dl<sup>52</sup>. Det kan dermed virke fornuftig å sette en øvre grense der. Ved stress kan lipidclearance endres, og det er da viktig at konsentrasjonsmålingene skjer hyppigere.

I Norge brukes f.eks. Intralipid®, som er et 20 % fettemulsjonsmiddel. Det inneholder rensset soyaolje, emulgert med rensede eggfosfolipider<sup>54</sup>. Ca 60 % av innholdet er essensielle fettsyrer. 5ml Intralipid 20 % tilsvarer 1g fett<sup>30</sup>. Ved bruk av Intralipid® er anbefalt regime startdose på 0,5-1g/kg/d, som kan økes til 0,5-1g/kg/d opptil 2g/kg/d<sup>54</sup>. Det anbefales en kontinuerlig infusjon over 24 timer<sup>54</sup>.

Innholdet av fosfolipider er halvparten i 20 % emulsjonen sammenlignet med 10 % emulsjonen. Høyt innhold av fosfolipider som et resultat av infusjon av 10 % emulsjonen gir dårligere fjerning av triglyserider fra plasma. Dette fører til økte plasmatriflyserid-, kolesterol- og fosfolipidkonsentrasjoner. En rekke studier har sammenlignet bruken av 10 % lipidemulsjon med 20 % lipidemulsjon. Konklusjonen er at den foretrukne emulsjonen er 20 % emulsjon<sup>52</sup>. Studiene til Kao et al. 1984<sup>55</sup> viste at det viktigste ved en parenteral tilførsel av lipidemulsjon ikke er det totale daglige inntaket, men infusjonsraten. Ved kontinuerlig infusjon var svingningene i triglyserider, frie fettsyrer, og frie fettsyrer/albumin- ratio mye mindre enn ved intermitterende infusjon. Dette gjaldt spesielt spedbarn under 32 uker. Spedbarn over 32 uker tolererte fettemulsjon under 2g/kg/d godt, men ved volumer større enn dette anbefales også her kontinuerlig infusjon.

Carnitine fasiliteter transport av long-chain FA (LCFA) inn i mitokondriene<sup>56</sup> slik at LCFA blir tilgjengelige for  $\beta$ -oksidasjon. Studier har vist at carnitinenivået synker ved tilførsel av carnitinefri TPN.

En Cochrane review studie<sup>53</sup> har sett på dataene fra 5 store studier. Studiene så på fordeler og ulemper ved å gi lipider til parenteralt ernærte VLFV nyfødte i løpet de første 5 levedøgn (heretter "tidlig lipidgruppen"). Kontrollgruppene (heretter kalt "ikke-tidlig lipid") fikk lipider parenteralt først på dag 6, 7, 8, 8 eller 14. Ingen av de fem studiene fant statistisk signifikant forskjell mellom gruppene når det gjaldt tid for å gjenoppnå fødselsvekt, vekstrate, dødelighet og neonatal død. Hammerman 1988<sup>57</sup> fant statistisk signifikant høyere forekomst av bronkopulmonal dysplasi i "tidlig-lipidgruppen", men metaanalyser fant ikke signifikant forskjell mellom gruppene. Forklaringen bak de ulike funnene kan være at det er brukt ulike definisjoner av bronkopulmonal dysplasi.

Hammerman 1988 fant statistisk signifikant forskjell i behovet for mekanisk respiratorisk ventilasjon mellom de to gruppene, der behovet i "tidlig-lipid" var noen dager lengre. Denne forskjellen ble ikke funnet i andre studier. Metaanalysen viste ingen statistisk signifikant forskjell.

Det ble ikke funnet statistisk signifikant forskjell mellom de to gruppene med tanke på NEC eller sepsis i noen av studiene, og metaanalysen fant heller ingen forskjell.

Kun en studie sammenlignet forekomsten av pneumothorax<sup>58</sup>, og der ble det ble ikke funnet noe statistisk signifikant forskjell mellom gruppene. Hammerman 1988 fant signifikant økt forekomst av retinopati ved prematuritet (retinopathy of prematurity, ROP) i "tidlig lipid", men de andre studiene i Cochrane studien har ikke funnet det samme resultatet. Metaanalysen av dataene viser ingen signifikant forskjell.

Sosenko 1993<sup>58</sup> fant en statistisk signifikant forskjell i en liten subgruppe med vekt 600-800g med tanke på forekomst av pulmonal hemoragi. Insidensen var økt i "tidlig-lipid" sammenlignet med "ikke-tidlig lipid". Det ble ikke funnet noen forskjell mellom gruppene med vekt 801-1000g. Når dataene ble lagt sammen ble det funnet en tendens til økt pulmonal hemoragi i "tidlig-lipid" gruppen, men ingen statistisk signifikans.

Konklusjonen i Cochrane artikkelen<sup>53</sup> er at det ikke er funnet noen forskjell mellom gruppene i primære parametre som dødelighet, vekst eller kronisk lungesykdom. Det er heller ingen forskjell i sekundære parametre som NEC, sepsis, pneumothorax eller ROP. Forfatterne konkluderer med at man ikke kan anbefale å starte med parenterale lipider de første fem levedøgn.

Fettsyrer har mange funksjoner i kroppen. De isolerer, er viktige komponenter i cellemembraner, og har transport- og lagerfunksjon for mange fettstoffer. I tillegg er fettsyrer en viktig energikilde, binder seg kovalent til proteiner, er transkripsjonsfaktorer og er forløpere til bl.a. leukotriener og prostaglandiner<sup>59</sup>. Det er to hovedfamilier av essensielle flerumettede fettsyrer hos mennesket,  $\omega$ -3 fettsyrene og  $\omega$ -6 fettsyrene. Essensielle fettsyrer defineres som fettsyrer som ikke kan syntetiseres i kroppen, men må tilføres med maten<sup>60</sup>.

Linolsyre (18:2,  $\omega$ -6) og  $\alpha$ -linolensyre (18:3,  $\omega$ -3) er utgangspunkt for en rekke fettsyrer i de to familiene<sup>59</sup>. Arachidonsyre (AA, 20:4,  $\omega$ -6) og Dokosaheksaensyre (DHA, 22:6,  $\omega$ -3) er viktige komponenter i nevron- og retinamembraner. Dermed er de viktige for utvikling av hjernen. I mors liv forsynes fosteret med AA og DHA gjennom navlesnoren. Etter fødselen er det brystmelken som forsyner barnet med essensielle fettsyrer, men brystmelkens innhold avhenger av mors inntak av essensielle fettsyrer<sup>61</sup>. Normalt er det mer  $\omega$ -6-fettsyrer i vevene. Dette gjør at  $\omega$ -6-fettsyrene vanligvis dominerer i et normalt kosthold<sup>59</sup>.

Helland et al<sup>62</sup> sammenlignet effekten på IQ og BMI av tilskudd av  $\omega$ -3 eller  $\omega$ -6 fettsyrer fra 18.uke i svangerskapet til 3 måneder postpartum. Det var en tendens til høyere K-ABC score ved 4 års alder i gruppen som fikk  $\omega$ -3 tilskudd, men det var ingen signifikant forskjell senere, verken ved 4 eller 7 års alder. Det var ingen signifikant forskjell i BMI mellom de to gruppene. K-ABC er en metode for å måle intelligens hos barn mellom 2,5- 12,5 år.

Carlson et al<sup>63</sup> fant signifikant bedre synsskarphet ved 2 måneders alder i den gruppen som fikk  $\omega$ -3 tilskudd i morsmelkserstatning. Denne forskjellen i synsskarphet ble ikke funnet igjen ved 4, 6, 9 og 12 måneders alder. Gruppen som fikk tilskudd av  $\omega$ -3 fettsyrer hadde signifikant lavere vekt-for-høyde ved 2, 6, 9 og 12 måneders alder, men samlet sett var resultatene ikke signifikante.

Barnets serumkonsentrasjon av triglyserider bør styre doseringen av lipidene. Den foretrukne emulsjonen er 20 %, men det viktigste ved parenteral tilførsel av emulsjon er ikke det totale daglige inntaket av emulsjon, men infusjonsraten. Ellers ble det ikke funnet noen signifikant forskjell om man tilfører lipid før eller etter de 5 første levedøgn.

## VÆSKE OG ELEKTROLYTTER

Fosterets væske og elektrolyttbalanse reguleres i fosterlivet via placentas homeostatiske mekanismer. Premature nyfødte er fysiologisk ustabile etter fødsel, og har umodne organsystemer som skal kompensere for endringer i væske- og elektrolyttbalansen.<sup>64</sup> Væskebalansen like etter fødsel påvirkes av den intrauterine veksten og gestasjonsalder. Premature nyfødte har større mengde kroppsvæske totalt sett pga lavere mengde kroppsfett, og får et større vekttap etter fødsel sammenliknet med fullbårne nyfødte.<sup>65</sup>

I de første leveukene følger diuresen hos ELFV nyfødte et mønster med tre faser, dette mønsteret ble identifisert av Lorenz og medarbeidere. De tre fasene er prediuretisk, diuretisk og postdiuretisk fase.

Prediuretisk fase sees de første 48 timene etter fødsel. I denne fasen er urinutskillelsen minimal, og mengden elektrolytter tapt via nyrene, samt glomerulær filtrasjonsrate er svært lav. I hovedsak tapes væske via huden.

I andre til femte levedøgn sees diuretisk fase. Denne fasen karakteriseres av en signifikant økning i urinutskillelse og utskillelse av natrium og kalium, uavhengig av væskeinntaket.

Postdiuretisk fase karakteriseres av at urinutskillelsen varierer i respons til endringer i væskeinntak, og denne fasen sees innen fjerde til femte levedøgn.<sup>66</sup>

Det er stor variasjon i den kliniske presentasjonen hos premature nyfødte, og det er derfor viktig å individualisere væskebehandlingen. Gestasjonsalder, postnatal alder, temperatur i omgivelsene, nyrefunksjon, tuber og dren, gastrointestinalt væsketap, og klinisk tilstand bør tas med når man skal beregne væskebehovet.<sup>64</sup>

### Natrium og kalium

Elektrolyttforstyrrelser som hyppig sees hos premature er hypernatremi, hyponatremi og hyperkalemi.<sup>64</sup>

En ekstracellulær elektrolytt som spiller en viktig rolle i reguleringen av den intravaskulære og interstitielle væskebalansen, er natrium. Ved tap av natrium sees ofte et påfølgende væsketap, og dette resulterer i at den nyfødte får en negativ natriumbalanse. En slik negativ natriumbalanse er vist å fremme de adaptive prosessene som den nyfødte gjennomgår like etter fødsel.

En studie utført av Hartnoll og medarbeidere<sup>65</sup> så på effekten av tidlig og forsinket natriumtilførsel på kroppssammensetning, oksygenbehov og kardiopulmonal adaptasjon hos nyfødte med gestasjonsalder 25-35 uker. Ved å forsinke natriumtilførselen fikk man en kontraksjon av det ekstracellulære rom, og dermed raskere fjerning av den interstitielle væsken i lungene. I gruppen som fikk forsinke natriumtilførsel var det flere som ikke hadde behov for oksygentilførsel mot slutten av første leveuke, sammenliknet med de som fikk tidlig

natriumtilførsel. Ut fra resultatene i denne studien ble det anbefalt å ikke tilføre natrium før etter et vekttap på 6 prosent av fødselsvekten.

Hypernatremi kan oppstå ved inadekvat væsketilførsel og høyt væsketap. VLFV nyfødte har et høyt væsketap, og dette skyldes i stor grad fordampning via den umodne huden.<sup>67</sup>

Ofte ser man tidlig vekttap og serum natriumnivåer over 150 mmol/l. Væsketap via nyrene kan være relatert til osmotisk diurese ved hyperglykemi.<sup>68</sup> Den anbefalte behandlingen er å korrigere væsketapet med væsketilførsel.<sup>64</sup>

I tillegg utsettes ELFV nyfødte for en stor utilsiktet natriumbelastning via tilførsel av bl.a. kalsiumglukonat, gentamycin, dopamin, heparin, skyllevæske til intravenøse katetre osv.<sup>69</sup>

Natriumnivået må imidlertid være på et tifredsstillende nivå for at man skal få normal vekst hos premature. Det optimale natriumbehovet for premature i uke 30-35 antas å være 2-3 mmol/kg kroppsvekt. Natriuminnholdet i bankmelk er 0,7 mmol Na/100ml. Fra kvinner som har født prematurt er natriuminnholdet i morsmelken rundt 1 mmol Na/100ml, men dette er ofte utilstrekkelig for premature. Det er viktig å regelmessig måle natriumnivået, og gi tiskudd ved behov.<sup>43</sup>

Hyponatremi er for premature nyfødte definert som serum natriumnivå <130 mmol/l. Ofte er hyponatremi relatert til for stor væsketilførsel med påfølgende ødem og vektoppgang. Umodne nyrer med nedsatt nyrefunksjon kan også bidra til hyponatremi hos premature nyfødte. Det er anbefalt med væskerestriksjon, og å starte natriumtilskudd på 1-2 mmol/kg/d som økes til 2-3 mmol/kg/d.<sup>68</sup>

Ved Rikshospitalet gir man natriumtilskudd som NaCl 1 mmol/ml. Man avventer tilskudd til de minste de første levedøgn. Fra 2.-3. levedøgn gis 1-2 mmol/kg/d, og etter første leveuke gis 3-4 mmol/kg/d. Man anser natrium som en viktig vekstfaktor etter første leveuke, og tilskudd gis til alle døgnetts måltider.<sup>30</sup>

Kalium er i hovedsak viktig for å opprettholde cellemembranpotensialet, og finnes stort sett intracellulært. Det normale kaliumnivået hos nyfødte varierer mellom 3,2-6,5 mmol/l. Vanligvis stiger kaliumnivået like etter fødsel og synker når diuresen starter, for deretter å stabilisere seg. Anbefalt tilførsel er 1-2 mmol/kg/d når den nyfødte har nådd diuretisk fase, 2.-5. levedøgn.<sup>64</sup>

Prosedyren for kaliumadministrasjon ved Rikshospitalet er at man gir kaliumklorid eller monokaliumfosfat, 1-2 mmol/kg/d kalium fra 2.-3. levedøgn. Det anbefales å gi halvparten av mengden som fosfat for å dekke fosfatbehovet.<sup>30</sup>

Man kan ofte se hyperkalemi hos VLFV nyfødte i løpet av de første 48 timer etter fødsel. Hyperkalemi kan føre til kardiale arytmier, som igjen kan gi hjerneblødning eller plutselig død. Nonoligurisk hyperkalemi hos nyfødte, er definert som plasmakalium >6,5 mmol/l med fravær av akutt nyresvikt. Denne tilstanden oppstår når intracellulært kalium går over i det ekstracellulære rom, og forverres ved hypoksi, acidose, hypoglykemi og katabolisme.<sup>64,70</sup>

Behandlingen for hyperkalemi er ved hjelp av insulininfusjon å transportere kalium tilbake intracellulært. Man kan også bruke en natriumbikarbonatinfusjon i tillegg eller som et alternativ. Kalsiumglukonat kan gis for å beskytte mot skade på myokardfunksjonen. Man kan også vurdere å gi Furosemid for å øke nyrenes utskillelse av kalium. Behandling med rektal kation-resin tilførsel for å øke den intestinale utskillelsen, er foreløpig ansett som kontroversiell.<sup>64</sup>

En Cochrane oversiktsartikkel så på ulike behandlingsalternativer for nonoligurisk hyperkalemi. Det foreligger bare få og små studier med usikker kvalitet, slik at man ikke kan gi noen sikre anbefalinger i forhold til behandling. Det tyder imidlertid på at kombinasjonsbehandling med insulin- og glukoseinfusjon er å foretrekke fremfor rektal kation-resin tilførsel. Behandling med albuterolinhalasjoner virker lovende, men det er behov for mer forskning på området. Det er også behov for studier som ser på diuretika som behandling, og profylaktisk kalsiumtilførsel ved hyperkalemi.<sup>70</sup>

Det er viktig men svært utfordrende å gi adekvat væske- og elektrolyttbehandling til premature nyfødte. Man må individualisere væskebehandlingen og elektrolytttilførselen, basert på målinger av væsketap og elektrolyttnivåer. Det er også behov for flere studier i forhold til behandling av elektrolyttforstyrrelser.

## VITAMINER OG MINERALER

### Kalsium, fosfat og vitamin D

I fosterlivet har fosteret en kalsiumkonsentrasjon på 0,25mmol/l over mors nivå. Tilførselen via placenta er kontinuerlig, og sørger for at fosterets kalsiumlagre firedobles i siste trimester til et lager på ca 20g ved termin<sup>4,71</sup>. For fosfat er det totale lageret på 10g ved termin. Dette tilsvarer en økningsrate på 100-120mg/kg/dag for kalsium og 50-65 mg/kg/dag for fosfat<sup>71</sup>. Det er likevel ikke helt fastslått hvilke akkumulasjonsrater man ønsker hos barn med ekstremt lav fødselsvekt.

I 3.trimester øker BMAD (Bone Mineral Apparent Density) fortere in utero (terminbarn) enn ex utero (premature barn) når man sammenligner gestasjonsalderen<sup>71</sup>. Mineralakkumuleringen fra fødsel til termin hos premature er nedsatt sammenlignet med den terminbarn har i samme periode. Når lengdeveksten og skjelettveksten ikke er nedsatt på samme måte, blir veksten da relativt sett høy. Dette gir nedsatt beintetthet, som øker risikoen for beinbrudd.

Skjelettet utsettes for ulike betingelser ex utero enn in utero. Mens østrogennivået er lavere ex utero<sup>72</sup>, er PTH og  $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$  nivået høyere ex utero etter fødsel<sup>73</sup>. Tyngdekraften er lav in utero, men den mekaniske stimuleringen er likevel større i livmoren enn utenfor pga bevegelse og spark i livmorhulen<sup>74,75</sup>. Dette, sammen med det lave mineralinnholdet i brystmelken og den dårlige absorpsjonen i den umodne tarmen, gjør at beintettheten kan synke 20-30 % de første 6 månedene etter fødsel<sup>75</sup>.

Aktiveringen av vitamin D er fullstendig fra uke 24<sup>3,77</sup>. Anbefalt inntak av vitamin D varierer fra inntak på 10µg- 20µg daglig (American Academy of pediatrics<sup>3</sup>) til 25µg daglig (Comitee on nutrition of the preterm infant European Society of paediatric gastroenterology and nutrition<sup>6</sup>). Backstrom 1999 fant tilfredsstillende vitamin D konsentrasjon ved et inntak på 10µg daglig, og anbefaler en revisjon av de europeiske retningslinjene<sup>78</sup>.

Bivirkninger ved kalsiumtilskudd er høyt kalsiuminnhold i avføringen, som gir nedsatt fettabsorpsjon, hard avføring og dermed forlenget gjennomgangstid i tarmen. Dette øker risikoen for NEC<sup>71</sup>.

En Cochrane studie fra 2001 konkluderte med at det er for lite data om kalsium- og /eller fosfattilskudd i brystmelk for å kunne lage generelle anbefalinger.

En review artikkel fra 2007 (Rigo)<sup>71</sup> konkluderer med at tilskudd av 100-160mg/kg/dag av kalsium, 60-90mg/kg/dag av fosfat og 800-1000IU av vitamin D anbefales for å sikre tilstrekkelig mineralisering og forebygge osteopeni.

Pelegano 1991<sup>79</sup> konkluderte med at en 1,3:1 kalsium/fosfat-ratio var assosiert med optimal mineralretensjon når de sammenlignet ratioene 1,6:, 1,3:1 og 1:1.

Det er få gode randomiserte studier som tar for seg kalsium/fosfat/vitamin D tilskudd hos VLFV nyfødte. En studie som foreløpig kun er utgitt med abstrakt<sup>80</sup> ser ut til å ta for seg dette temaet, og ser spennende ut.



## Vitamin A

Vitamin A er det generiske navnet på fettløselige forbindelser som har samme effekt som retinol. De siste årene er det blitt kjent at vitamin A har en nøkkelrolle i fosterutviklingen, og er nødvendig for normalutvikling og funksjon av retina, reproduksjonssystemet og immunforsvaret<sup>81</sup>. Metabolittene av vitamin A er spesielt viktige for reguleringen av vekst og differensieringen av celler i respirasjonstraktus. Dette gjør at barn premature med vitamin A mangel er spesielt utsatt for lungesykdom, som bronkopulmonal dysplasi, nekrotiserende tracheobronkiolitt og plateepitelmetaplasti. Karotenoider, provitamin A, kan omdannes til vitamin A i tarmen. Karotenoidene har antioksidantegenskaper<sup>82</sup>.

Fosterets lager av vitamin A akkumuleres i tredje trimester som etinylester i leveren<sup>82</sup>. Barn født før termin har derfor ofte vitamin A mangel. Vitamin A transporteres i plasma bundet til RBP (retinol-bindende protein). Premature barn har lavt nivå av RBP, som ytterligere bidrar til vitamin A mangel<sup>82</sup>.

Plasmakonsentrasjonen av retinol brukes ofte som biokjemisk markør for å monitorere vitamin A statusen. Man vet ikke hva som er den optimale retinolkonsentrasjonen for VLFV nyfødte, men konsentrasjoner under  $0,70\mu\text{M}$  indikerer biokjemisk A vitamin mangel hos barn over 6 måneder<sup>83</sup>. For høye doser av vitamin A er toksisk og kan gi økt intrakranielt trykk og brekninger<sup>82</sup>.

Henriksen 2006<sup>84</sup> viste at premature med VLFV nyfødte som hadde fått den norske anbefalte dosen ( $750\mu\text{g}/\text{dag}$ ) hadde plasmakonsentrasjoner på  $0,30\mu\text{M}$  ved utskrivelse, noe som indikerer A vitaminmangel. Aurvåg 2007<sup>85</sup> viste at retinolkonsentrasjonen hos VLFV nyfødte ved utskrivelse var signifikant høyere med et doseringsregime basert på vekt. I denne gruppen var det også flere barn med en konsentrasjon over  $0,35\mu\text{M}$  ved utskrivelse. Doseringen var henholdsvis  $513\mu\text{g}$ ,  $770\mu\text{g}$  og  $1026\mu\text{g}$  ved 1000g, 1500g og 2000g. Dette forsøket ga høyere retinolkonsentrasjon i de 3 siste av fire målinger sammenlignet med gruppen som fikk  $750\mu\text{g}$  uavhengig av vekt.

Darlow 2007<sup>82</sup> viste at i en metaanalyse at vitamin A tilskudd reduserer risikoen for død eller oksygenbehov første måned etter fødsel hos VLFV nyfødte eller under 32. gestasjonsuke. Det ble i samme artikkel vist at oksygenbehovet også var lavere i 36. gestasjonsuke for ELFV nyfødte. Tilskuddet ble gitt intramuskulært fra dag 4 til 28 i 6 av 8 studier inkludert i metaanalysen. Dosene varierte fra 7000IU fordelt på 3,5 doser pr uke til 35000IU fordelt på 7 doser.

En stor studie publisert i New England Journal of Medicine (Tyson 1999<sup>86</sup>) ledet av National Institute of Child Health and Human development (NICHD) Neonatal Research Network viste at doseringen 5000IU x3 pr uke i 4 uker reduserte de biokjemiske tegnene til vitamin A mangel og reduserte risikoen for kronisk lungesykdom noe mer enn lavere doser som er blitt gitt i tidligere studier.

Tyson 1999<sup>87</sup> og Ambalavanan<sup>88</sup> sammenlignet utfallet ved å dosere 5000IU x3 pr uke med 10000IU x3 pr uke og 15000IU x1 pr uke, alle intramuskulært i fire uker. De fant at dosering

en gang pr uke ga signifikante lavere retinolkonsentrasjoner og høyere relativ dose respons. De viste også at barna som fikk høydose A vitamin 3x pr uke ikke hadde høyere retinolkonsentrasjoner, RBP eller nedsatt relativ dose respons. På bakgrunn av dette anbefaler de 5000IU x3 pr uke, intramuskulært.

## **Vitamin E**

Vitamin E er en av flere antioksidanter som kan fjerne frie radikaler og dermed muligens begrense prosesser som kan lede til kronisk lungesykdom og ROP i tillegg til andre langtidskomplikasjoner hos premature nyfødte.

Anbefalingen fra The American Academy of Pediatric Committee on Nutrition er daglig tilførsel av 5-25 IE Vitamin E til premature nyfødte.

Hensikten med å tilføre vitamin E som antioksidant for VLFV nyfødte, er å hindre eller begrense ROP, intrakranial hjerneblødning og kronisk lungesykdom<sup>89</sup>.

Det finnes ulike administrasjonsmåter for tilskudd av vitamin E. Hos premature nyfødte er den enterale absorpsjonen av vitamin E bedre fra vannløselige løsninger enn fra fettløselige<sup>90</sup>. For intramuskulær injeksjon finnes det ulike løsninger med vitamin E. Tilgjengelig i mange europeiske land er vitamin E i form av alpha-tocopheryl acetat i en type olivenoljeløsning, mens det i England og Nord-Amerika finnes en løsning med vitamin E i en kolloidløsning. Det er vist at den intramuskulære absorpsjonen er seks ganger høyere ved bruk av vitamin E i kolloidløsning, sammenliknet med alpha-tocopheryl acetat i olivenoljeløsning<sup>91</sup>.

Biotilgjengeligheten til fritt vitamin E (tocopherol) fra alpha-tocopheryl acetat er avhengig av hydrolyse ved enzymet esterase. Dette er ikke et problem ved enteral administrasjon, da esteraser fra pankreas og jejunum er aktive. Mens ved parenteral administrasjon blir dette et begrensende trinn.

Man har ut fra disse observasjonene sett at når det gjelder alpha-tocopheryl acetat er selv små doser gitt enteralt mer effektivt enn store doser intramuskulært<sup>89</sup>.

En eventuell vitamin E toksisitet kan være relatert til dosen, den kjemiske formen, administrasjonsruten, eller hurtigheten på tilførselen, eller en kombinasjon av disse faktorene.

I en Cochrane Review artikkel så man på påvirkningen av mortalitet og morbiditet ved tilførsel av vitamin E.

For VLFV nyfødte fant man ingen signifikant påvirkning på mortalitet, bronkopulmonal dysplasi, åpen ductus arteriosus, alvorlig intrakranial hjerneblødning, ROP, blodplatetallet eller koagulasjonsfaktorer. Forekomsten av nekrotiserende enterokolitt var i en studie signifikant økt hos VLFV nyfødte som ble behandlet i over en uke, samt hvis serumnivået av fritt vitamin E oversteg 3,5 mg/dl<sup>89</sup>. Det ble også observert en signifikant lett økning i hemoglobinkonsentrasjonen ved tilførsel av vitamin E. Det var signifikant økt risiko for

sepsis, og redusert risiko for parenchymal hjerneblødning. Hos pasienter med kjent utfall fant man signifikant redusert risiko for alvorlig retinopati og blindhet<sup>89</sup>.

Hvis man sammenliknet Colloid vitamin E med vitamin E i olivenolje, viste det seg at Colloid vitamin E gav høyere serumnivåer, men hadde ingen signifikant påvirkning på mortalitet eller morbiditet.

Man fant at høydose intravenøs vitamin E har toksiske effekter, men man har ikke holdepunkter for at alle doser av vitamin E intravenøst er toksiske.

American Society for Clinical Nutrition anbefaler en dose på 2,8-3,5 IE /kg/d intravenøs Vitamin E for ELFV nyfødte.

Anbefalingene bygger på flere studier fra 80-tallet, hvor få ELFV nyfødte er inkludert.

Forebyggelse av blindhet er den eneste store langtidseffekten av vitamin E tilførsel påvist hos VLFV nyfødte i disse studiene. I de senere år har laserkoagulasjonsbehandling redusert insidensen av blindhet betraktelig.

Det er behov for flere kliniske studier hvor man ser på effekt av vitamin E-tilførsel hos ELFV nyfødte, da alvorlig retinopati er mest vanlig hos denne gruppen. Det er bare få studier på det nåværende tidspunkt som inkluderer ELFV nyfødte, og det er derfor usikkert kunnskapsgrunnlag for anbefalinger til premature i denne gruppen.

Det er usikkert hva som er den ”beste” farmakologiske dosen av vitamin E til VLFV nyfødte, men det er holdepunkter for at man bør unngå intravenøs tilførsel, høye doser eller administrasjonsmåter som medierer serum nivåer av fritt vitamin E (tocopherol) som overstiger 3,5 mg/dl, hvis man velger å gi tilskudd.

## **Vitamin K**

Vitaminer er per definisjon mikronæringsstoffer som ikke syntetiseres av organismen, men må tilføres gjennom kosten. Vitamin K og D er unntak fra dette, fordi de kan syntetiseres i kroppen<sup>92</sup>. Vitamin K er en kofaktor for  $\gamma$ -glutamyl karboksylase som er nødvendig for dannelsen av protrombin og en rekke koagulasjonsfaktorer. Ved fødselen er nivået av faktor II, VII, IX og X hos nyfødte, både premature og barn født til termin, 40-50 % lavere enn hos voksne<sup>92</sup>. Dette har mange årsaker, inkludert umodent leverparenchym, lav transplacentær overføring, manglende syntese av bakterier i tarmen, og den dårlige ernæringstilførselen de første dagene etter fødsel.

Mangel på vitamin K fører til dannelsen av PIVKA (Protein Induced Vitamin K Absence) som karakteriseres av mangel på karboksylering av syrer og gir blødningstendens.

Premature regnes som spesielt utsatt for hemoragisk sykdom<sup>93</sup>. For premature regnes K-vitamin behovet å være 7-9 $\mu$ g/kg<sup>43</sup>. Morsmelk inneholder under 0,5 $\mu$ g/L K-vitamin<sup>92</sup>. I Norge får alle premature barn rutinemessig 0,5mg vitamin K i.m. rett etter fødselen. Ved Rikshospitalet, Buskerud Sentralsykehus og Sykehuset i Vestfold gis det i tillegg 0,5mg vitamin K hver 3. dag så lenge barna får parenteral ernæring<sup>94</sup>.

Selv om det er vid enighet om at premature trenger vitamin K tilskudd, er det ingen konsensus om den nøyaktige dosen de trenger. Det er gjort en del studier på området. Kumar<sup>95</sup> brukte PIVKA II konsentrasjonen for å monitorere en eventuell K-vitamin mangel hos premature (<gestasjonsuke 36). PIVKA står for Protein-induced in Vitamin K Absence. PIVKA er dekarboksylert protrombin sekresjon i plasma. Barna fikk 1mg i.m. ved fødsel og deretter 60µg/d (ELFV nyfødte) eller 130µg/d via den parenterale ernæringen. K-vitamin konsentrasjonen etter 2 uker ble funnet høyere enn konsentrasjonen etter 40 uker, samt at PIVKA konsentrasjonen ikke var målbar ved 2 uker. Kumar konkluderer med at dosen muligens bør reduseres for å unngå mulige negative toksiske effekter av høye konsentrasjoner.

Costakos<sup>96</sup> sammenlignet konsentrasjonen av vitamin K ved tilskudd av 0,5mg versus 1mg ved fødsel. De konkluderte med at 0,5mg trolig var nok for å forebygge blødninger til premature med fødselsvekt over 1000g, og 0,3mg til ELFV nyfødte.

Clarke<sup>97</sup> sammenlignet konsentrasjonen av vitamin K og dens metabolitter, samt protrombintiden og faktor II konsentrasjonen ved K-vitamin tilskudd på 0,5mg (i.m.), 0,2mg (i.m.) og 0,2mg (i.v.). Studien konkluderer med at et K-vitamintilskudd på 0,2mg gitt intramuskulært gir en tilfredsstillende K-vitamin konsentrasjon i hvert fall de første fire ukene etter fødsel. Doseringene 0,5mg satt intramuskulært og 0,2mg gitt intravenøst gav akkumulering av metabolitter. Dette ble tolket som et tegn på overbelastning av leveren.

En oversiktsartikkel fra 2009<sup>98</sup> anbefaler tilskudd på 0,3mg til ELFV nyfødte og 0,5mg til VLFV nyfødte.

En Cochrane artikkel fra 2001<sup>99</sup> så på effekten på periventrikulære blødninger og assosiert neurologisk skade ved å gi vitamin K tilskudd til kvinner i risiko for å føde før termin. De fant ingen signifikant forskjell.

## Vitamin C

Vitamin C, også kalt askorbinsyre, er en viktig antioksidant som aktivt transporteres over placenta<sup>100</sup>. Plasmakonsentrasjonen av askorbinsyre er høyere i navlesnoren enn konsentrasjon hos mor, men konsentrasjonen faller relativt mye i løpet av de første 24 timene etter fødsel hos barn født til termin<sup>101</sup>. Lindemann et al.<sup>102</sup> fant at premature barn har like konsentrasjoner av askorbinsyre som terminbarn, samt 2-3 ganger høyere konsentrasjon enn hos voksne. Også hos premature barn faller konsentrasjonen etter få dager<sup>102</sup>. Askorbinsyre skilles ut som askorbinsyre og oksalsyre gjennom nyrene. På grunn av den gode renale clearancen og dårlige lagringskapasiteten er toksisitet rapportert kun i svært høye doser<sup>103</sup>.

Anbefalt konsentrasjon av askorbinsyre er i dag >34µmol/L (0,6mg/dl) hos VLFV nyfødte<sup>103,104</sup>. Dette er basert på konsentrasjonen funnet hos friske terminbarn ernært på morsmelk. Morsmelk fra mødre til premature inneholder 3,5-4,4mg askorbinsyre pr 100ml<sup>104</sup>. Anbefalt tilførsel av vitamin C til premature morsmelksernærte barn er i dag 42mg/kg

(amerikanske anbefalinger<sup>3</sup>), 20mg/dag hvis melken er varmebehandlet (Europeiske anbefalinger<sup>6</sup>). Tsang<sup>105</sup> anbefaler 18-24mg/kg.

Konsentrasjonen av vitamin C umiddelbart etter fødsel hos premature med fødselsvekt opptil 1650g ble målt til å være  $15,5 \pm 4,8 \mu\text{g/ml}$  av Heinonen et al.<sup>106</sup>, og  $15,3 \pm 1,6 \mu\text{g/ml}$  av Moore et al.<sup>107</sup>. Ved etter en uke ernært med bankmelk var konsentrasjonen falt til  $5,4 \pm 1,7 \mu\text{g/ml}$  (Heinonen). Heinonen foreslår at en vitamin C konsentrasjon på  $<6 \mu\text{g/ml}$  er en indikasjon på et for lavt inntak. Bass et al.<sup>108</sup> viste at man unngår fallet i konsentrasjonen av vitamin c dersom man gir 100mg/kg/d i.v. i 7 dager. Moore et al.<sup>107</sup> ga i gjennomsnitt 48mg/kg/d i 28dager, noe ga nesten tre ganger konsentrasjonen av vitamin C til termin barn. Greene et al.<sup>103</sup> og Friel et al.<sup>109</sup> konkluderer begge med at 25mg/kg/d vitamin C gitt intravenøst er den mest optimale dosen. Friel et al.<sup>109</sup> påpeker likevel at denne dosen vil være for lav (plasmakonsentrasjon  $<6 \mu\text{g/ml}$ ) for enkelte barn.

Det er gjort enkelte studier som tar for seg askorbinsyreskonsentrasjonen med utfall hos premature. Silvers et al.<sup>110,111</sup> fant høyere konsentrasjon av askorbinsyre hos premature som døde eller utviklet bronkopulmonal dysplasi. De fant at risikoen for å utvikle bronkopulmonal dysplasi var 16,4 ganger høyere ved en vitamin C konsentrasjon på 120  $\mu\text{mol/L}$  enn ved en konsentrasjon på 40 $\mu\text{mol/L}$  på 2. levedøgn. I en pilotstudie fant Sluis et al.<sup>112</sup> økt risiko for ROP og bronkopulmonal dysplasi ved høyere konsentrasjoner av askorbinsyre. Moison et al.<sup>113</sup> derimot fant lavere askorbinsyreskonsentrasjon hos de barna som utviklet bronkopulmonal dysplasi sammenlignet med de barna som ikke utviklet dette.

Darlow et al.<sup>114</sup> ønsket å undersøke om lav konsentrasjon (35-50 $\mu\text{mol/L}$ ) i den første uken etter fødsel fulgt av høyere konsentrasjon (konsentrasjon  $>90 \mu\text{mol/L}$ ) i uke 3-4 ville redusere risikoen for bronkopulmonal dysplasi og ROP for VLFV nyfødte. Barna ble fordelt på tre grupper, LL (lav konsentrasjon under hele studien), LH (lav konsentrasjon første 10 dager, deretter høy) og HH (høy konsentrasjon hele studien). Det var ingen statistisk signifikant forskjell i primære utfall mellom gruppene. Primære utfall var O<sub>2</sub> behov ved 28 dager og 36 ukers gestasjonsalder, totalt antall dager med O<sub>2</sub> behov og ROP. Det ble likevel funnet at behovet for O<sub>2</sub> tilførsel var halvparten i gruppen HH (19 %) sammenlignet med gruppen LL (41 %) ved 36.gestasjonsuke, med p-verdi 0,06. Darlow et al.<sup>114</sup> konkluderte med at dette kunne være av klinisk signifikans.

Det er ikke laget noe systematiske oversikter eller metaanalyser over optimal vitamin C dosering hos VLFV nyfødte. Det er vanskelig å trekke endelige konklusjoner på bakgrunn av enkeltstudier. Likevel er det flere studier som peker på at det kreves svært høye doser med vitamin C før det er toksisk. Man kan anta at et tilskudd på 25mg/kg/d vil være et bra nivå å legge seg på, men at man da bør være oppmerksom på plasmakonsentrasjonen slik at den ikke faller under 6 $\mu\text{g/ml}$ .

## Vitamin B1, B2, B12 og folat.

B vitaminene er viktige kofaktorer. De er vannløselige, og transporteres aktivt over placenta. Vannløselige vitaminer lagres i liten grad, og man er derfor avhengig av regelmessig tilførsel for å forebygge mangeltilstander<sup>103</sup>. Som ved vitamin C, skilles B-vitaminene ut gjennom nyrene. Det er lav grad av toksisitet ved B-vitaminer, pga den lave lagringskapasiteten og utskillelsen gjennom nyrene<sup>103</sup>. Det kan i midlertidig sees ved nedsatt nyrefunksjon eller andre kroniske tilstander, noe man bør være oppmerksom på hos VLFV nyfødte.

### Tiamin (B1):

Tiamin har en viktig rolle i glykolysen, og behovet avhenger derfor av glukoseinntaket. Anbefalinger på tilskudd av tiamin varierer veldig i litteraturen. Link et al<sup>115</sup> målte plasma konsentrasjonen av tiamin i navlesnorsvenene til premature barn til å være  $227.0 \pm 85.0$  nmol/l, mens den hos terminbarn var  $121.3 \pm 103.3$  nmol/l. Konsentrasjonen funnet hos de premature var 7 ganger større enn hos mødrene,  $p < 0,005$ .

Hos VLFV nyfødte som ernæres parenteralt er anbefalingene fra  $50 \mu\text{g/kg/d}$ <sup>116</sup> til  $350 \mu\text{g/kg/d}$ <sup>103</sup>. Hos enteralt ernærte premature med VLFV er anbefalingene fra  $50 \mu\text{g/kg/d}$ <sup>116</sup> til  $300 \mu\text{g/kg/d}$ <sup>117</sup>. Friel et al<sup>109</sup> ga tiamintilskudd på gjennomsnittlig  $510 \pm 280 \mu\text{g/kg/d}$  ved total eller tilskudd med parenteral ernæring. Barn som fikk full oral ernæring fikk i gjennomsnitt  $254 \pm 115 \mu\text{g/kg/d}$ . Ingen av barna viste biokjemisk tiaminmangel, og de konkluderte dermed at tilskudd på dette nivået opprettholdt en normal tiamin status, i hvert fall på kort sikt.

Det finnes ingen oversiktsartikler om tiamintilskudd hos VLFV nyfødte. Det er også svært begrenset med originalartikler på PubMed. Dette gjør det vanskelig å finne konkrete anbefalinger. Ut i fra de få artiklene vi har funnet ligger anbefalingen på mellom  $50\text{--}300 \mu\text{g/kg}$ . For høye doser med tiamin fører blant annet til respirasjonsdepresjon og anafylaksi. Det skal svært høye doser for tiamin blir toksisk<sup>103</sup>.

### Riboflavin (B2):

Riboflavin er et viktig metabolsk enzym, som deaktiveres av lys. Dette gjør at lysbehandling mot hyperbilirubinemi kan påvirke riboflavinkonsentrasjonen<sup>118</sup>. Mangel gir en normocytisk anemi og epitelforandringer<sup>103</sup>. Hovi et al.<sup>119</sup> fant at nyfødte terminbarn kun ernært på morsmelk kan få lave riboflavinivåer i løpet av de to første ukene, og dette ble også funnet hos VLFV nyfødte av Lucas<sup>118</sup>.

Friel et al<sup>109</sup> målte serumkonsentrasjonen av riboflavin hos VLFV nyfødte etter fødsel, og fant at den var  $19,5 \pm 17$  ng/ml<sup>109</sup>. Greene og Specker<sup>120</sup> har i dyrestudier funnet at serumkonsentrasjonen bør være over 15 ng/ml, men disse resultatene ikke overføres til VLFV nyfødte enda. For VLFV nyfødte, er det anbefalte enterale inntaket av riboflavin i dag  $150\text{--}370 \mu\text{g/kg/d}$ <sup>(103,118,121)</sup>.

Morsmelk inneholder  $310 \mu\text{g}$  riboflavin/L, mens *pretermin*morsmelkserstatning inneholder  $180 \text{mg}$  riboflavin/L<sup>118</sup>. Lucas<sup>118</sup> konkluderte med at VLFV nyfødte kan ha et totalinntak på over  $60 \mu\text{g/kg/d}$  før dag 7. Et barn som fullernæres på fullmelk vil oppnå et totalinntak på ca  $60 \mu\text{g/kg/d}$ . Likevel bør ha et totalinntak på nærmere  $300 \mu\text{g/kg/d}$  for å opprettholde normal riboflavinstatus. Denne mengden får de dersom de fullernæres på

*preterminmorsmelkserstatning*. Friel et al.<sup>109</sup> fant at total inntak på  $371 \pm 173 \mu\text{g/kg/d}$  ved total enteral ernæring ga tilfredsstillende status.

Det er vanskelig å konkludere når det ikke finnes systematiske oversiktsartikler om teamet. Ut i fra denne litteraturen, er anbefalt tilskudd mellom  $60\text{--}370 \mu\text{g/kg/d}$ . Likevel peker studiene i retning av at det kreves et total inntak på  $300 \mu\text{g/kg/d}$  eller mer for å opprettholde normal riboflavinstatus. Dette kan oppnås ved fullernæring med *preterminmorsmelkserstatning*.

#### Kobalamin (B12) og folat:

Premature har ofte et fall i hemoglobinkonsentrasjonen de første 2-3 månedene etter fødsel. Både vitamin B12 og folat er viktige for hematopoiesen<sup>122</sup>.

American Society for Clinical Nutrition (Greene et al.<sup>103</sup>) anbefaler et daglig inntak av folat på  $56 \mu\text{g/kg}$  og på  $0,3 \mu\text{g/kg}$  med vitamin B12. De mener at det er vist at et tilskudd på  $75 \mu\text{g/kg/d}$  gir forhøyet nivå av folat i røde blodceller.

Worthington-White et al.<sup>122</sup> undersøkte effekten av folat og B12 på hemoglobinkonsentrasjonen hos 184 barn med fødselsvekt  $<1800\text{g}$  og  $<36$ . gestasjonsuke. Det ble gitt tilskudd på  $100 \mu\text{g}$  folat pr dag i 4 måneder og/eller  $100 \mu\text{g}$  B12 injeksjon hver måned i fire måneder eller ingen tilskudd. Gruppen som hadde fått B12 og folat og gruppen som kun fikk B12 hadde signifikant bedre hemoglobinverdi enn gruppen som ikke fikk tilskudd ( $p\text{-verdi} < 0,0005$ ) og gruppen som kun fikk folat ( $p\text{-verdi} < 0,01$ ). Gruppen uten tilskudd hadde et fall i folatkonsentrasjon på 300 % og et fall i B12 konsentrasjon på 60 % de første 3-4 ukene etter fødsel. De andre gruppene hadde ikke noe fall i konsentrasjon av de stoffene de hadde fått tilskudd av. Ingen av de 184 barna fikk så høy konsentrasjon at den kom inn i det toksiske området.

Haiden et al.<sup>123</sup> fant at kombinert behandling med B12 ( $3 \mu\text{g/kg/d}$ ), høydose folat ( $100 \mu\text{g/kg/d}$ ), erythropoietin og jern var mer effektivt til å stimulere erythropoiesen enn lavdose folat ( $60 \mu\text{g/kg/d}$ ), jern og erythropoietin alene. Fire ukers behandling ga en økning i antall røde blodceller på 10 % sammenlignet med kontrollgruppen.

Moore et al.<sup>107</sup> fant at et tilskudd på  $0,6 \mu\text{g/kg/d}$  av vitamin B12 ga økte nivåer av vitamin B12 i de 28 barna ble fulgt.

Det er heller ikke laget systematiske oversiktsartikler om temaet folattilskudd og B12 tilskudd hos VLFV nyfødte. Litteraturen vi har funnet om temaet peker alle i retning av at tilskudd av B12 og folat har positiv effekt på fallet i hemoglobin man ser hos mange premature. Dosene varierer noe, men anbefalingene ligger på mellom  $60\text{--}100 \mu\text{g/kg/d}$  for folat og tilskudd mellom  $0,3\text{--}0,6 \mu\text{g/kg/dag}$ . Greene et al.<sup>103</sup> mener at et tilskudd på  $75 \mu\text{g/kg/d}$  gir økte nivåer av folat i de røde blodcellene, og mener derfor at tilskuddet bør være under dette.

## Jern

Hos VLFV nyfødte er det ved fødsel hovedsaklig i hemoglobinet man finner jern, det er lite jern i lever og milt. Det er ikke anbefalt med jerntilskudd de første 8 ukene etter fødsel, dette fordi det i denne perioden er det svært lav erytropoetisk aktivitet. Tilskudd vil ikke ha effekt på hemoglobinkonsentrasjonen før aktiv erytropoese begynner. Når så er tilfelle er det behov for jern for å opprettholde optimal hemoglobinproduksjon<sup>116</sup>.

Anbefalinger i forhold til jerntilskudd til morsmelkernærte premature varierer noe. American Academy of Pediatrics anbefaler jerntilskudd på 2-4 mg/kg/d<sup>3</sup>, mens European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition anbefaler 2,0-2,5 mg/kg/d<sup>6</sup>.

En studie av Haiden og medarbeidere viste at et tilskudd ved to ukers alder, av kombinasjonen erytropoetin, jern, folat og vitamin B12, reduserte behovet for blodtransfusjon hos ELFV nyfødte<sup>124</sup>.

Men jerntilskudd ved to ukers alder er i en studie av Sankar og medarbeidere, viste ikke forbedret serumferritin eller hematologiske verdier hos VLFV nyfødte<sup>125</sup>.

Både American Academy of Pediatrics og European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition anbefaler å starte med jerntilskudd fra 8 ukers alder<sup>3,6</sup>. Tidlig tilførsel av jern, som for eksempel ved to ukers alder kan ikke anbefales på bakgrunn av enkeltstudier. Det vil være behov for flere studier på området før man kan endre anbefalinger og praksis.

## Sink

Sink spiller en viktig rolle i vekst, utvikling og immunologisk funksjon<sup>126</sup>. Fosteret oppnår 60 % sinklagrene i siste trimester, og et prematurt barn er dermed spesielt utsatt for sinkmangel med dets komplikasjoner<sup>127</sup>. Premature barn ernært på brystmelk antas å ha sinkmangel frem til de er 60 dager gamle, og kobbermangel til de er 35 dager gamle<sup>128</sup>. Sinkmangel er også vanlig hos barn i utviklingsland.

Brystmelk er normalt en god sinkkilde til barn født til termin. Mengden sink i brystmelken synker fra fødsel, og fra barnet er 6 måneder trenger barnet andre kilder i tillegg. Såfremt mor ikke har sinkmangel, vil mengden sink i brystmelken ikke kunne økes ved økt inntak<sup>129,130</sup>.

En rekke studier peker i retning av at VLFV nyfødte har større sinkbehov enn barn født til termin og derfor god effekt av tilskudd. Friel<sup>131</sup> viste at sinktilskudd på 4,4mg/l i terminmorsmelkserstatning (totalinnhold 11mg/l) i 6 måneder til VLFV nyfødte ga en signifikant økt lengdevekst og bedre grovmotorisk utvikling enn kontrollgruppen. Díaz-Gómez<sup>132</sup> viste at tilskudd av sink og kobber (total mengde henholdsvis 10,0mg/l og 0,6mg/l) fra gestasjonsalder 36 uker til 6 måneder ga en signifikant bedre lengdevekst enn kontrollgruppen uten tilskudd. Gruppen uten tilskudd fikk totalt 5mg/l sink og 0,4mg/l



kobber. Islam<sup>127</sup> fant signifikant økt lengdevekst og vektøkning i gruppen av VLFV nyfødte som hadde fått sinktilskudd sammenlignet med gruppen uten sinktilskudd.

For mye sink kan også være skadelig. Keen<sup>126</sup> viste at for sinknivåer over de fysiologiske nivåene kan hemme immunsystemet og interagere med kobbermetabolismen. Jalla<sup>133</sup> viste ingen forskjell i sinkhomeostasen mellom premature ernært på pretermin morsmelkserstatning eller premature ernært på morsmelk med tillegg.

Disse tallene kan tyde på at totalinnhold av sink på rundt 10-11mg/L i ernæringen gir en bedret lengdevekst og vektøkning. Det vil være behov for systematiske gjennomganger av litteraturen for å konkludere endelig.

### **Sporelementer**

For å sørge for sporelementer brukes ofte Peditrace, som inneholder blant annet sink, kobber, mangan, selen, fluor og jod.<sup>137</sup> Dette gis på Rikshospitalet.

## DISKUSJON

Vi ønsket å lage en oversikt over ernæringsbehov hos VLFV nyfødte. Det har vært vanskelig å kartlegge all kunnskap på området, da temaet vi valgte å fordype oss i er veldig stort. Problemstillingen er for generell, og man kunne med fordel ha avgrenset i større grad. I tillegg var flere av temaene nokså smale, slik at det ikke er skrevet systematiske oversikter eller metaanalyser. Dette gjorde det vanskelig å trekke konklusjoner for hvert undertema.

I Skandinavia er det generell enighet om at morsmelk er den beste ernæring til VLFV nyfødte fremfor morsmelkerstatning. Selv om VLFV nyfødte ernært på morsmelk raskere oppnår fødselsvekten, har VLFV nyfødte ernært med morsmelkserstatning en bedre vektøkning og vekst etter oppnådd fødselsvekt. Metaanalyser viser lavere forekomst av NEC hos VLFV nyfødte ernært med morsmelk. Dette må tas med i vurderingen av den foretrukne enterale ernæringen.

All litteratur fokuserer på viktigheten av tidlig proteintilskudd til VLFV nyfødte. Dette for å hindre unødvendig stort vekttap like etter fødsel, med økt vekst og bedre nevrologisk utvikling i nyfødtp perioden og også senere. Det er imidlertid fortsatt uvisst hva som er den optimale dosen. Man vet fortsatt lite om langtidseffektene av tidlig tilskudd av høye doser proteiner.

I forhold til lipider og fettsyrer er det ikke funnet statistisk signifikant forskjell i tid for oppnådd fødselsvekt, vekstrate, dødelighet og neonatal død, når man sammenliknet tidlig tilførsel (før 5. levedøgn) med sen tilførsel (etter 5. levedøgn). Lipidtilførselen bør reguleres etter barnets serumkonsentrasjon av triglyserider. Infusjonsraten spiller en viktig rolle ved parenteral tilførsel av lipider.

Ut i fra våre funn er vårt forslag til tilførsel følgende:

g/kg/døgn	1. levedøgn	2.-7. levedøgn
<b>Proteiner</b>	2,0	2,0- 3,5
<b>Karbohydrater</b>	6,0- 8,5	8,5- 18,0
<b>Fett</b>	2,5-3,0	2,5-3,0

Lenge har man fokusert på tidlig og aggressiv ernæring av VLFV nyfødte. I takt med dette har mange avdelinger rundt om i verden endret praksis, til mer aggressive ernæringsregimer. De siste årene har man i større grad begynt å se på langtidseffekter av en slik tilnærming, og det er fra enkelte reist spørsmål om hvorvidt en slik praksis kan gi uønskede effekter senere i livet. Det har vært fokusert på metabolske forstyrrelser, med glukoseintoleranse og diabetes mellitus, hjerte-karsykdom og nevrologisk utvikling. Det er også tidlig i nyfødtp perioden en stor utfordring at mange VLFV nyfødte får høyt blodsukker, og dermed økt risiko for komplikasjoner som følge av dette.

Den manglende kunnskapen om langtidseffekter av tidlig aggressiv ernæring av VLFV nyfødte, gir behov for ytterligere forskning på området. Man kan tenke seg at ernæringspraksis vil kunne endres i en mer konservativ retning inntil man vet mer om langtidskonsekvensene. Men dette blir en avveining i forhold til de mange positive kortsiktige effektene av et mer aggressivt ernæringsregime.

I de temaene hvor det foreligger få studier og systematiske oversikter, har vi brukt originalartikler fra enkeltstudier som vi fant ved søk i PubMed. Vi har prøvd å holde oss til anerkjente forfattere og større tidsskrifter innen fagfeltet. Vi har prøvd å belyse de ulike temaene fra ulike synsvinkler, men dette har vært vanskelig da det er en stor publikasjonsbias. Positive funn blir oftere publisert enn negative.

Det er kommet en rekke nye artikler i løpet av oppgaveperioden i mange av temaene vi tar for oss. Dette illustrerer at dette er et tema som det forskes mye på og stadig oppdateres. I forhold til dette ser vi i ettertid at vi kunne ha brukt kortere tid på oppgaven.

## LITTERATURLISTE:

1. Medisinsk fødselsregister. <http://mfr-nesstar.uib.no/mfr/>, 27/01-2010
2. Saugstad OD. Bedre prognose for de minste for tidlig fødte. I: Tidsskriftet for den norske legeforening. Årg. 130 (2010), s. 52-4
3. American Academy of Pediatrics. Pediatric nutrition handbook. 4. utg. Chicago, 2002.
4. Saugstad O.D. Transition at birth. I: Kurjak Asim, Editor-in-chief. Textbook of Perinatal Medicine. The Parthenon Publishing group Ltd, 1998: 21-32.
5. Hay W Jr. Nutritional requirements of the very preterm infant. I: Acta Pædiatrica. Årg. 94 (2005), s. 37-46.
6. Committee on Nutrition of the Preterm Infant, European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. Nutrition and feeding of preterm infants. I: Acta Paediatrica Scandinavia Supplement. Årg. 336 (1987), s. 1-14.
7. Thureen PJ. Early Agressive Nutrition in Very Preterm Infants. I: Nestlé Nutr Workshop Ser Pediatr Program. Årg. 59 (2007), s. 193-204.
8. Cooke RWI, Foulder-Hughes L. Growth impairment in the very preterm and cognitive and motor performance at 7 years. I: Arch Dis Child Årg. 88 (2003), s. 482-487.
9. Lucas A, Morley R, Cole TJ, Lister G, Leeson-Payne C. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm . I: Lancet. Årg. 339 (1992), s. 261-4.
10. Singhal A, Cole TJ, Lucas A. Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomised trials. I: Lancet. Årg. 357 (2001), s. 413-9.
11. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. I: Lancet. Årg. 9 (1989), s. 577-80.
12. Barker DJ. Developmental origins of adult health and disease. I: J Epidemiol Community Health. Årg. 58 (2004), s 114-5.
13. Saugstad OD. Hvor fort skal for tidlig fødte vokse?. I: Tidsskrift for Den norske legeforening. Årg. 5 (2005), s. 124.
14. Henriksen C, Haugholt K, Lindgren M, Aurvåg AK, Rønnestad A, Grønn M, Solberg R, Moen A, Nakstad B, Berge RK, Smith L, Iversen PO, Drevon CA. Improved cognitive development due to early supplementation with docosahexaenoic acid and arachidonic acid to preterm infants. I: Pediatrics. Årg. 121 (2008), s. 1137-45.
15. Avery, G. B. Fletcher, M. A. MacDonald, M. G. eds. Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn. I: Georgieff, M. K. Chapter 23. Nutrition. 5.utg. Philadelphia, (Lippincott, Williams & Wilkins Philadelphia) 1999, s. 363-394.
16. Griffin IJ. Nutrition Assessment in Preterm Infants. I: Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program. Årg. 59 (2007), s 177-192.
17. Prosedyre for ernæring av premature ved Nyfødtseksjonen Rikshospitalet(2008). Kopi fra Arild Rønnestad.
18. Kramer MS, Platt RW, Wen SW, Joseph KS, Allen A, Abrahamowicz M, Blondel B, Bréart G: Fetal/Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. I: Pediatrics. Årg. 108 (2001), s. 1-7.
19. Ziegler EE. Nutrient Requirements of Premature Infants. I: Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program. Årg. 59 (2007), s. 161-176.
20. Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? I: Pediatrics. Årg. 107(2001), s. 270-273.
21. Euser AM, de Wit CC, Finken MJ, Rijken M, Wit JM. Growth of Preterm Born Children. Hormone Research. Årg. 70 (2008), s. 319-328.
22. Niklasson A, Engström E, Hard AL, Wikland KA, Hellström A. Growth in very preterm children: A longitudinal study. I: Pediatric Research. Årg. 54 ( 2003), s. 899-905.
23. McClure RJ, Newell SJ. Randomized controlled study of digestive enzyme activity following trophic feeding. I: Acta Paediatrica. Årg. 91 (2002), s. 292-6.
24. Rønnestad A, Abrahamsen TG, Medbø S, Reigstad H, Lossius K, Kaaresen PI, Egeland T, Englund IE, Irgens LM, Markestad T. Late-onset septicemia in a Norwegian national cohort of extremely premature infants receiving very early full human milk feeding. I: Pediatrics. Årg. 115 (2005), s. 269-276.
25. Poindexter BB, Karn CA, Denne SC. Exogenous insulin reduces proteolysis and protein synthesis in extremely low birth weight infants. I: The Journal of Pediatrics. Årg. 132 (1998), s. 948-53.
26. Fewtrell M, Lucas A. Nutritional physiology: dietary requirements of term and preterm infants. In: RennieJM, RobertsonNRC editor (s). Textbook of neonatology. 3<sup>rd</sup> Edition. Edinburgh: Churchill Livingstone, 199:305-325. (1)

27. Ziegler, E.E. (2001). Breast-milk fortification, *Acta Paediatrica*, 90:7, 720-723. (2)
28. Quigley MA, Henderson G, Anthony MY et al. Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants (Review). *The Cochrane Library* 2008; issue 2:1-41.
29. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotizing enterocolitis. *Lancet* 1990; 336:1519-1523.
30. Prosedyre for ernæring av premature ved Nyfødteksjonen Rikshospitalet (2008). Kopi fra Arild Rønnestad.
31. Drevon C.A. Spedbarn. Bjørneboe, G-E, Drevon C.A, red. Mat og medisin. Høyskoleforlaget, 1999. 4.Utgave: 394-418.
32. Rikshospitalet.  
[http://www.rikshospitalet.no/ikbViewer/page/no/pages/hygiene/aktuelt/artikkel?p\\_doc=437993](http://www.rikshospitalet.no/ikbViewer/page/no/pages/hygiene/aktuelt/artikkel?p_doc=437993)
33. Lawrence R. Breastfeeding for the medical profession. 5<sup>th</sup> edition. Mosby 1999.
34. Gross SJ, Geller J, Tomarelli RM. Composition of breast milk from mothers of preterm infants. *Pediatrics* 1981 Oct;68(4):490-3.
35. Hay WW, Lucas A, Heird WC et al. Nutrition of the extremely low birth weight infant. *Pediatrics*. 1999; 104; 1360-1368.
36. Hay WW Jr. Strategies for feeding the preterm infant. I: *Neonatology*. 2008;94(4):245-54. Epub 2008 Oct 2. Review.
37. Ziegler EE, Thureen PJ, Carlson SJ. Aggressive nutrition of the very low birthweight infant. I: *Clin Perinatol*. 2002 Jun;29(2):225-44. Review.
38. Simmer K. Aggressive nutrition for preterm infants-Benefits and risks. I: *Early Hum Dev*. 2007 Oct;83(10):631-4. Epub 2007 Sep 27.
39. Ehrenkranz RA. Early, aggressive nutritional management for very low birth weight infants: What is the evidence? I: *Semin Perinatol*. 2007 Apr;31(2):48-55. Review.
40. Blanco CL, Cornell JE, Ramamurthy RS et al. Two year follow-up study from: the effect of early and higher protein supplementation on prevention of hyperkalemia in extremely low birth weight (ELBW) infants. (Abstrakt.) I: *Pediatric Academic Societies' Abstract Archives 2000-2008: E-PAS2008: 5630*.
41. Stettler N, Zemel BS, Kumanyika S, Stallings VA. Infant weight gain and childhood overweight status in a multicenter, cohort study. *Pediatrics* 2002; 109: 194-9.
42. Singhal A, Cole TJ, Lucas A. Early nutrition in preterm infants and later blood pressure. Two cohorts after randomized trials. *Lancet* 2001; 357: 413-9.
43. Henriksen C, Grønn M, Drevon CA, Iversen PO. Ernæring av premature barn. I: *Tidsskr Nor Lægeforen* nr10; 124 : 1392-1395.
44. Mitanché-Mokhtari D, Lahlou N, Kieffer F, Magny J-F, Roger M, Voyer M. Both relative insulin resistance and defective islet beta-cell processing of proinsulin are responsible for transient hyperglycemia in extremely preterm infants. I: *Pediatrics* Årg. 113(2004), s. 537-41.
45. Sinclair JC, Bottino M, Cowett RM. Interventions for prevention of neonatal hyperglycemia in very low birth weight infants. I: *Cochrane Database of Systematic Reviews* Årg 3 (2009), Art. No.: CD007615.
46. Kuschel CA, Harding JE. Carbohydrate supplementation of human milk to promote growth in preterm infants (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* Årg. 2 (1999). Art. No.: CD000280.
47. Denne S, Pointdexter B. Evidence supporting Early Nutritional Support with Parenteral Amino Acid Infusion. I: *Seminars in perinatology*. Årg. 31(2) (2007), s. 56-60.
48. Thureen PJ, Melara D, Fennessey PV, Hay WW Jr. Effect of low versus high intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early neonatal period. I: *Pediatric Research*. Årg. 53(1) (2003), s. 24-32.
49. Koletzko B. Parenteral lipid infusion in infancy: physiological basis and clinical evidence. *Clinical nutrition* 2002; 21, supplement 2: 53-65.
50. Drevon C.A. Fettstoffer. I: Bjørneboe G-E, Drevon C.A, red. Mat og medisin. Høyskoleforlaget AS, 4.utgave 1999: 141.
51. Champe P.C, Harvey R.A, Ferrier D.R. Nutrition. *Biochemistry*. Lippincott Williams and Wilkins. 3<sup>rd</sup> edition, 2005: 357.
52. Putet G. Lipid metabolism of the micropremie. *Clinics in perinatology* 2000; volume 27, issue1: 57-69.
53. Simmer K, Rao SC. Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art.No: CD005256. DOI: 10.1002/14651858. CD005256.
54. Intralipid <<Fresenius Kabi>>, Felleskatalogen 2007; 778-779.

55. Kao LC, Cheng MH, Warbuton D. Triglycerides, FFA, FFA/albumin molar ratio and cholesterol levels in serum neonates receiving long-term lipid infusions: Controlled trial of continuous and intermittent regimen, *Journal of Pediatrics* 1984; 104: 429-435.
56. Champe P.C., Harvey R.A, Ferrier D.R. Fatty Acid and triacylglycerol metabolism. Biochemistry. Lippincott Williams and Wilkins. 3<sup>rd</sup> edition 2005, 189.
57. Hammerman C, Aramburo MJ. Decreased lipid intake reduces morbidity in sick premature neonates. *Journal of pediatrics* 1988; 113: 1083-8.
58. Sosenco IR, Rodriguez-Pierce M, Bancalari E. Effect of early initiation of intravenous lipid administration on the incidence and severity of chronic lung disease in premature infants. *Journal of pediatrics* 1993; 123: 975-82.
59. Drevon C.A. Fettstoffer. I: Bjørneboe G-E, Drevon C.A, red. Mat og medisin. Høyskoleforlaget AS, 4.utgave 1999: 148-149.
60. Lindskog B.I. Universitetsforlagets Store medisinske ordbok. Universitetsforlaget, 1.utgave 1998: 155.
61. Harris WS, Connor WE, Lindsey S. Will dietary omega-3 fatty acids change the composition of human milk? *Am J Clin Nutr.* 1984;40(4): 780-785.
62. Helland I, Smith L, Blomén B et al. Effect of supplementing pregnant and lactating mothers with n-3 Very-Long-Chain fatty acids on children's IQ and body mass index at 7 years of age.
63. Carlson S, Werkman S, Tolley E. Effect of long-chain n-3 fatty acid supplementation on visual acuity and growth of preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *Am J Clin Nutr* 1996;63: 687-97.
64. Chow JM, Douglas D. Fluid and electrolyte management in the premature infant. I: *Neonatal Netw.* 2008 Nov-Dec;27(6):379-86. Review.
65. Hartnoll G, Bétrémieux P, Modi N. Randomised controlled trial of postnatal sodium supplementation in infants of 25-30 weeks gestational age: effects on cardiopulmonary adaptation. I: *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001 Jul;85(1):F29-32.
66. Lorenz JM, Kleinman LI, Ahmed G, Markarian K. Phases of fluid and electrolyte homeostasis in the extremely low birth weight infant. I: *Pediatrics.* 1995 Sep;96(3 Pt 1):484-9.
67. Rutter N, Hull D. Water loss from the skin of term and preterm babies. I: *Arch Dis Child.* 1979 Nov;54(11):858-68.
68. Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant (2-Volume Set). Edited by Richard J. Martin, Avroy A. Fanaroff. 7th edition. St. Louis: Mosby, 2001.
69. Bartley JH, Nagy S, Frank M, Bhatia J. Inadvertent sodium load in the first 5 days of life in extremely low birth weight infants. I: *J Perinatol* 2004; 24; 593.
70. Vemgal P, Ohlsson A. Interventions for non-oliguric hyperkalaemia in preterm neonates (Review). I: *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;(1):CD005257.
71. Rigo J, Pielain C, Salle B, et al. Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants. *Acta Paediatrica* 2007;96: 969-974.
72. Toth P, Erdei G, Vasarhelyi B. Potential consequences of the sudden postnatal drop of estrogen levels in preterm neonates, *Orv Hetil* 2003; 144:1719-24.
73. American Academy of pediatrics, Committee on nutrition. Nutritional needs of low-birthweight infants. *Pediatrics* 1985;75: 976-86.
74. Miller ME. Hypothesis: Fetal movement influences fetal and infant bone strength. *Med hypotheses* 2005; 65, 880-6.
75. Rauch F, Schoenau E. Skeletal development in premature infants: a review of bone physiology beyond nutritional aspects. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 86:F82-5.
76. Salle BL, Glorieux FH, Bishop N. Perinatal metabolism of vitamin D. *Semin Neonatal* 1998;3:143-147
77. Salle BL, Delvin EE, Lapillonne A, et al. Perinatal metabolism of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2000;71(suppl): 1317S-1324S.
78. Backstrom MC, Maki R, Kuusela AL, et al. Randomised controlled trial of vitamin D supplementation on bone density and biochemical indices in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80:F161-6.
79. Pelegano JF, Rowe JC, Carey DE, et al. Effect of calcium/phosphorus ratio on mineral retention in parenterally fed premature infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12:351-355.
80. Bozetti V, Tagliabue P. Metabolic Bone Disease in preterm newborn: an update on nutritional issues. *Riv Ital Pediatr.* 2009 Jul 14;35(1):20. [Epub ahead of print]
81. Drevon C.A. Vitamin A. I: Bjørneboe G-E, Drevon C.A, red. Mat og medisin. Høyskoleforlaget AS, 4.utgave 1999: 220-231.
82. Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short and long-term morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4.
83. De Pee S, Dary O. Biochemical indicators of vitamin A deficiency: serum retinol and serum retinol binding protein. *J Nutr* 2002; 132: 2895S- 901.

84. Henriksen C, Helland IB, Ronnestad A, et al. Fat-soluble vitamins in breast-fed preterm and term infants. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60:756-62.
85. Aurvåg AK, Henriksen C, Drevon CA, et al. Improved vitamin A supplementation regimen for breastfed very low birth weight infants. *Acta paediatrica* 2007; 96:1296-1302.
86. Tyson JE, Wright LL, Oh W, et al. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med*. 1999 Jun 24;340(25):1962-8
87. Tyson JE, Wright LL, Oh W, et al. Vitamin A supplementation in preterm infants to prevent chronic lung disease. *Archives of Disease in Childhood Fetal Neonatal Edition* 2001; 84: F9-F13.
88. Ambalavanan N, Wu T-J, Tyson JE, et al. A comparison of three vitamin A dosing regimens in extremely-low-birth-weight infants. *Journal of pediatrics* 2003; 142 :656-661.
89. Brion LP, Bell EF, Raughveer TS. Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants (Review). I: The Cochrane Library. 4. utgave (2009).
90. Jansson L, Lindroth M, Työppönen J. Intestinal absorption of Vitamin E in low birthweight infants. I: *Acta Paediatrica Scand*. Årg. 73(3) (1984), s. 329-332.
91. Bonati M, Bortolotti A, Celardo A, Marchetti F, Pasinetti G, Teani M, Marraro G, Beroletti A, Calo S, Bianchi P, Pagani G, Zanini R, Gagliardi L. Absorption of intramuscular vitamin E in premature babies. I: *Developmental Pharmacology and Therapeutics*. Årg. 16 (1991), s. 13-21.
92. Salle BL, Delvin E, Claris O. Vitamines liposolubles chez le nourrisson. *Archives de pédiatrie* 2005; 12: 1174-1179.
93. Hey E. Vitamin K- what, why, and when. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 88: F80-83.
94. Westerberg Ane Cecilie. Ernæring og vekst blant svært premature barn i Norge. Cand Scient oppgave i klinisk ernæring. Avdeling for ernæringsvitenskap, det medisinske fakultet, Universitet i Oslo. 2006: 66.
95. Kumar D, Greer FR, Super DM, et al. Vitamin K status of premature infants: implications for current recommendations. *Pediatrics*. 2001 Nov;108(5):1117-22.
96. Costakos DT, Greer FR, Love LA, et al. Vitamin K prophylaxis for premature infants: 1 mg versus 0.5 mg. *Am J Perinatol*. 2003 Nov;20(8):485-90.
97. Clarke P, Mitchell SJ, Wynn R, et al. Vitamin K prophylaxis for preterm infants: a randomized, controlled trial of 3 regimens. *Pediatrics*. 2006 Dec;118(6):e1657-66.
98. Van Winckel M, De Bruyne R, Van De Velde S, et al. Vitamin K, an update for the paediatrician. *Eur J Pediatr*. 2009 Feb;168(2):127-34.
99. Crowder CA, Henderson-Smart DJ. Vitamin K prior to preterm birth for preventing neonatal periventricular haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001. Issue 1.
100. Streeter ML, Rosso P. Transport mechanisms for ascorbic acid in the human placenta. *Am J Clin Nutr* 1981;34:1706-11.
101. Hamil BM, Munks B, Moyer EZ, et al. Vitamin C in the blood and urine of the newborn and in the cord and maternal blood. *Am J Dis Child* 1947;74:417-33.
102. Lindeman JH, van Zoeren-Grobbe D, Schrijver J et al, The total free radical trapping ability of cord blood plasma in preterm and term babies. *Pediatr Res*. 1989 Jul;26(1):20-4.
103. Greene HL, Hambidge KM, Schanler R, et al. Guidelines for the use of vitamins, trace elements, calcium, magnesium and phosphorus in infants and children receiving total parenteral nutrition: report of the Subcommittee on Pediatric Parental Nutrient Requirements from the Committee on Clinical Practice Issues of The American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr* 1988;48:1324-42.
104. Society, 1996. Greene HL, Smidt LJ. Water-soluble vitamins: C, B1, B2, B6, niacin, pantothenic acid, and biotin. In: Tsang RC, Lucas A, Uauy R, et al, eds. *Nutritional needs of the preterm infant*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1992: chapter 9.
105. King C. Preterm and low birthweight nutrition . I: Shaw S, Lawson M, red. *Clinical paediatric dietetics*. Oxford: Blackwell Science, 2001.
106. Heinonen K, Mononen I, Mononen T, et al. Plasma vitamin C levels are low in premature infants fed human milk. *Am J Clin Nutr* 1986;43:923-4.
107. Moore MC, Greene HL, Philips GP, et al. Evaluation of a pediatric multivitamin preparation for total parenteral nutrition in infants and children; I. Blood levels of water soluble vitamins. *Pediatrics* 1986;77:530-8.
108. Bass WT, Malati N, Castle MC, et al. Evidence for the safety of ascorbic acid administration to the premature infant. *Am J Perinatol* 1998;15:133-40.
109. Friel JK, Bessie JC, Belkhole SL, et al. Thiamine, Riboflavin, Pyridoxine, and Vitamin C Status in Premature Infants Receiving Parenteral and Enteral Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2001;33:64-69.
110. Silvers KM, Gibson AT, Powers HJ. High plasma vitamin C concentrations at birth associated with low antioxidant status and poor outcome in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1994;71:F40-4.

111. Silvers KM, Gibson AT, Russell JM, et al. Antioxidant activity, packed cell transfusions, and outcome in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;78:F124-9
112. Sluis KB, Inder T, Wilkinson A, et al. Plasma and endotracheal vitamin C concentrations in premature infants: relationship to outcome measures [abstract]. *Proceedings of the 14th Annual Congress of the Australian Perinatal*
113. Moison RM, van Zoeren-Grobbe D, Haasnoot AA, et al. Early biochemical detection of bronchopulmonary dysplasia (BPD) in preterm babies. *Pediatr Res* 1995;37:343A
114. Darlow BA, Buss H, McGillet F al, Vitamin C supplementation in very preterm infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005 Mar;90(2):F117-22.
115. Link G, Zempen J, Bitsch I. The intrauterine turnover of thiamin in preterm and full-term infants. *Int J Vitam Nutr Res*. 1998;68(4):242-8. [abstract]
116. Canadian Pediatric Society. Nutrient needs and feeding of premature infants. *Can Med Assoc J* 1995; 152:1765-85.
117. Greene HL, Smidt LJ. Water-soluble vitamins C, B1, B2, B6, niacin, pantothenic acid, and biotin. In: Tsang RC, Lucas A, Uauy R, Zlotkin S, eds. *Nutritional needs of the preterm infant*. New York: Caccueus Medical Publishers 1993; 121-33.
118. Lucas A, Bates C. Transient riboflavin depletion in preterm infants. *Arch Dis Child* 1984;59:37-41.
119. Hovi L, Hekali R, Siimes MA. Evidence of riboflavin depletion in breast-fed newborns and its further acceleration during treatment of hyperbilirubinaemia by phototherapy. *Acta Paediatr Scand* 1979;68:567-70.
120. Greene HL, Specker BL. Plasma riboflavin concentrations in infants fed human milk versus formula: comparison with values in rats made riboflavin deficient and human cord blood. *J Pediatr* 1990;117:916-9.
121. Friel JK, Andrews WL, Long DR et al. Thiamine, riboflavin, folate, and vitamin B12 status of infants with low birth weights receiving enteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996 Apr;22(3):289-95.
122. Worthington-White DA, Behnke M, Gross S. Premature infants require additional folate and vitamin B-12 to reduce the severity of the anemia of prematurity. *Am J Clin Nutr*. 1994 Dec;60(6):930-5.
123. Haiden N, Klebermass K, Cardona F, A randomized, controlled trial of the effects of adding vitamin B12 and folate to erythropoietin for the treatment of anemia of prematurity. *Pediatrics*. 2006 Jul;118(1):180-8.
124. Haiden N, Schwindt J, Cardona F, Berger A, Klebermass K, Wald M, Kohlhauser-Vollmuth C, Jilma B, Pollak A. Effects of a combined therapy of erythropoietin, iron, folate, and vitamin B12 on the transfusion requirements of extremely low birth weight infants. I: *Pediatrics*. 2006 Nov;118(5):2004-13.
125. Sankar MJ, Saxena R, Mani K, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Early iron supplementation in very low birth weight infants--a randomized controlled trial. I: *Acta Paediatr*. 2009 Jun;98(6):953-8.
126. Keen CL, Gershwin ME. Zinc deficiency and immune function. *Annu Rev Nutr*. 1990; 10:415-431.
127. Islam MN, Chowdhury AK, Siddika M, et al. Effect of zinc on growth of preterm babies. *Mymensingh Med J*. 2009 Jan;18(1):125-30.
128. Airede AK. Copper, zinc and superoxide dismutase activities in premature infants: a review. *East Afr Med J*. 1993 Jul;70(7):441-4.
129. Krebs NF, Westcott J. Zinc and breastfed infants: if and when is there a risk of deficiency? *Adv Exp Med Biol* 2002; 503:69-75.
130. Krebs NF, Reidinger CJ, Miller LV, et al. Zinc homeostasis in breast-fed infants. *Pediatr Res*. 1996 Apr;39(4 Pt 1):661-5
131. Friel JK, Andrews WL, Matthew JD, et al. Zinc supplementation in very-low-birth-weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1993; 17:97-104.
132. Díaz-Gómez NM, Doménech E, Barroso F et al. The effect of zinc supplementation on linear growth, body composition, and growth factors in preterm infants. *Pediatrics* 2003 May;111(5 Pt 1):1002-9
133. Jalla S, Krebs NF, Rodden D, et al. Zinc homeostasis in premature infants does not differ between those fed preterm formula or fortified human milk. *Pediatr Res* 2004; 56(4): 615-20.
134. Verner AM, McGuire W, Craig JS. Effect of taurine supplementation on growth and development in preterm and low birth weight infants (Review). *The Cochrane Library* 2010, Issue 2.
135. Bratlid D. Miljøgifter i morsmelk. I: *Tidsskr Nor Lægeforen* 2009; 129:2606-9.
136. Sweet D, Carnielli V, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants-2010 update. *Neonatology* June 2010.
137. Felleskatalogen. [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no). 04.03.2010